

UNIVERSITÉ DE PARIS
—
FACULTÉ DE PHARMACIE
ANNÉE 1931-1932 N° 19

De la Détermination
des Constantes de toxicité et
d'activité de quelques Dérivés
de la Série Barbiturique

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS (PHARMACIE)

présentée et soutenue le 14 Mai 1932

PAR

Monsieur Jean COUTIÈRE

INTERNE EN PHARMACIE DES HOPITAUX DE PARIS

JURY { MM. P. GUÉRIN, *Président*
L. LAUNOY, *Professeur*
J. REGNIER, *Agrégé*

IMPRIMERIE POLYGLOTTE N. L. DANZIG
26, Rue des Francs-Bourgeois - Paris

1932

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1931-1932

N° 19

De la Détermination
des Constantes de toxicité et
d'activité de quelques Dérivés
de la Série Barbiturique

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS (PHARMACIE)

présentée et soutenue le 14 Mai 1932

PAR

Monsieur Jean COUTIÈRE

INTERNE EN PHARMACIE DES HOPITAUX DE PARIS

JURY { MM. P. GUÉRIN, *Président*
L. LAUNOY, *Professeur*
J. REGNIER, *Agrégé*

IMPRIMERIE POLYLOTTE N. L. DANZIG

26, Rue des Francs-Bourgeois - Paris

1932

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. P. GUÉRIN, Doyen, *, O I.
P. LEBEAU, Assesseur, O. *, O I.
G. DURSENT, Secrétaire. *, O I.

PROFESSEURS

MM. GUÉRIN, *, O I. Botanique générale.
BEHAL, Membre de l'Institut,
G. O. *, O I. Chimie organique.
PERROT, O. *, O I. . . Histoire naturelle des Médicaments.
COUTIÈRE, O. *, O I. . . Zoologie.
LEBEAU, O. *, O I. . . Pharmacie chimique.
BOUGAULT, *, O I. . . Chimie analytique.
GORIS, *, O I. Pharmacie galénique.
TASSILY, *, O I. Physique.
DAMIENS, *, O I. . . . Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. *, O I. . Chimie biologique.
SOMMELET, *, O I. . . Hydrologie et Hygiène.
LUTZ, *, O I. Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, O I. Toxicologie.
LAUNOY, O. *, O I. . . Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O *, O I.

Professeurs Honoraires : MM. A. VILLIERS, *, O I.
DÉLÉPINE, O. *, O I.
GUERBERT, O. *, O I.

CHARGÉS DE COURS

MM. Marc HONORAT, *, O I. Législation et Déontologie
pharmaceutiques.
LAUNOY, O. *, O I. . . Pharmacodynamie.
DELABY, *, O I. . . . Minéralogie.
BACH, O I. Microbiologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, *, O I.	MM. MASCRÉ, O I.	MM. BEDEL, O I.
PICON, O I.	FLEURY, O I.	RÉGNIER, O I.
	BACH, O I.	

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, O I., agrégé, chargé des T. P. de
1^{re} année Chimie générale.
FLEURY, O I. et RÉGNIER. O I.
agrégés, chargés des travaux de . . Chimie analytique.
SOUÈGUES, O I. Micrographie.
LEROUX, O I. Physique.
DEVAL, O I. Microbiologie.
DELABY, *, O I., PICON, O I. et
MASCRÉ, O I., agrégés chargés des Travaux généraux de 4^e année.
Bibliothécaire en chef : M. BERNARD, O I.



A MON PÈRE

En témoignage d'affection.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551819_0004

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. GUERIN

Doyen de la Faculté de Pharmacie de Paris

*Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

A MON MAITRE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR L. LAUNOY

Officier de la Légion d'Honneur

*En témoignage de ma respectueuse
et profonde reconnaissance.*

A MON MAITRE
MONSIEUR H. LEROUX
Pharmacien-Chef de l'Hôpital Saint-Louis

*Hommage de notre très vive
gratitude.*

SOMMAIRE

	Pages
Avant-propos	XIII

Chapitre I

Exposé technique	1
1. — Caractères généraux de l'intoxication barbiturique .	1
2. — Description des attitudes présentées par un lapin barbiturisé, d'après le degré d'intoxication	3
3. — Techniques spéciales	8

Chapitre II

Etude des acides di-alcoyl-barbituriques	10
1. — <i>"Etude des acides barbituriques à deux alcoyles identiques (Véronal, Dial).</i>	10
2. — <i>Etude des acides barbituriques à deux alcoyles différents (Ipral, Sonéryl, Amytal, Nembutal, Acide étho-2-butyl-éthyl-barbiturique).</i>	28

Chapitre III

Etudes des acides aryl-alcoyl barbituriques (Gardénal, Rutonal).	81
--	----

Chapitre IV

Recherches sur le Phanodorme	93
--	----

Chapitre V

Interprétation des résultats	100
1. — Choix de la dose narcotique liminaire	100
2. — Choix de la dose toxique.	101
3. — Comparaison de la toxicité et de l'activité des acides barbituriques, étudiés par le calcul des unités toxiques et des unités narcotiques, rap- portées à un étalon donné. (Technique de L. LAUNOY)	105

Chapitre VI

Action de quelques acides barbituriques sur la réflectivité bulbo-médullaire	109
--	-----

Chapitre VII

Expériences concernant la recherche de la dose de position D. et de la dose de réflectivité minima (narcose chirurgicale expérimentale) pour quelques barbituriques qui paraissent spécialement convenir à la narcose de base (Phanodorme, Sonéryl, Amytal, Nembutal, Acide étho-2-butyl-éthyl-barbiturique)	118
--	-----

Chapitre VIII

Résumé général et conclusions.	132
--	-----

AVANT-PROPOS

Le travail que nous présentons à l'examen de la Faculté de Pharmacie, dans le but d'obtenir le grade de Docteur en Pharmacie, n'a d'autre prétention que d'apporter certaines précisions relatives aux constantes de toxicité et d'activité de plusieurs dérivés de la malonylurée, couramment employés en thérapeutique. Lorsque nous avons commencé ce travail, nous ne pouvions ignorer qu'un grand nombre de recherches avaient été poursuivies sur le sujet qui nous était proposé. Et pourtant, ce travail se justifie pleinement par les emplois nouveaux des barbituriques. Nous ne pouvons faire mieux, pour indiquer la raison d'être de ce travail que de rappeler ce qu'écrit M. L. LAUNOY, au début d'un mémoire en cours de publication, dans le *Journal de Physiologie et de Pathologie Générale*.

« S'attacher à une étude sur les actions toxique et narcotique
» comparées de dérivés barbituriques dont l'un d'eux, le véronal, est
» au début de l'introduction de ces produits dans l'expérimentation
» et la clinique, peut paraître superflu. On aurait, en effet, raison
» de penser que pour tels représentants : véronal, dial, gardénal,
» sonéryl, de la malonylurée, dont le droit de présence dans les for-
» mulaires médicaux et même dans les Codex, est acquis, les constantes
» physiologiques sont aussi bien fixées que le peuvent être les cons-
» tantes physiques et chimiques. Sans doute, les valeurs de toxicité
» que nous apportons dans les expériences suivantes, ne modifient
» pas, de façon notable, ce qui déjà est connu. Mais, il y a plusieurs
» façons de comprendre la toxicité, de même qu'il existe plusieurs
» façons de comprendre l'activité d'un produit narcotique. Ce sont

» précisément les différentes manières de poser un problème qui
» permettent les solutions variables mais convergentes, auxquelles
» peuvent aboutir les expérimentateurs.

« Pour nous, le problème des barbituriques, d'un point de vue
» expérimental et thérapeutique, s'est vu récemment compliqué par
» les essais effectués au moyen de ces produits chimiques considérés
» comme narcotiques de base ».

« L'emploi comme narcotique de base d'un dérivé habituellement
» utilisé comme hypnotique simple, bouscule toute la posologie anté-
» rieurement connue et relative au produit désigné. De ce fait, les
» coefficients relatifs de toxicité et d'activité prennent une importance
» particulière puisque les doses de médicament mises en œuvre,
» dépassent notablement les posologies établies.

« En résumé, l'étude des barbituriques considérés comme sus-
» ceptibles d'un emploi préparatoire à l'anesthésie générale, élargit
» de beaucoup les possibilités de ces corps. De ce point de vue,
» l'expérimentateur ne doit pas se borner à donner un chiffre de
» toxicité, il doit, pour chaque étape de la toxicité, c'est-à-dire
» au fur et à mesure qu'il augmente la dose injectée à l'animal d'ex-
» périence, broser en même temps les tableaux symptomatiques,
» corollaires des doses injectées.

« Du point de vue de l'activité, le classement par ordre de valeur
» des différents produits étudiés, comportera donc la nécessité de
» confronter entre eux les tableaux symptomatiques et cela, en faisant
» intervenir à tour de rôle, comme facteurs prépondérants de compa-
» raison, chaque phénomène physiologique spécial.

« Ainsi devra-t-on comparer l'action sur les réflexes, l'action sur
» la respiration, la durée de ces actions, la rapidité de leur appari-
» tion, etc.. De même, devra-t-on différencier les états de narcose,
» en ne perdant pas de vue l'intervention possible de ces médicaments
» dans l'anesthésie générale. On conçoit combien, encore que nous
» l'ayons insuffisamment expliqué, une recherche de pharmaco-
» dynamie dont le but est d'ordre médical, diffère dans ses préoc-

» cupations, de celle dont le but est d'ordre chirurgical. Entrant
» dans le domaine de la chirurgie, les études qui concernent les
» composés barbituriques doivent donc être entreprises sur un plan
» chirurgical ».

Dans notre travail, on trouvera la preuve que le programme esquissé dans les lignes précédentes par M. LAUNOY, a subi un commencement de réalisation. Nos recherches, si ingrates qu'elles soient, étaient indispensables aux départs ultérieurs sur des points d'un plus grand intérêt spéculatif. C'est pourquoi, nous avons été très heureux d'apporter, à la base des travaux qui sont en cours dans le même laboratoire, des données fondamentales sur lesquelles pourront être situées d'autres études concernant, par exemple, des mécanismes d'action.

Avant d'exposer le détail des différents chapitres de notre mémoire, nous assurons de notre respectueuse gratitude, M. le Professeur P. GUÉRIN, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Paris, qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence du Jury de notre soutenance de thèse.

Que M. le Professeur L. LAUNOY trouve ici l'expression de notre très vive et très sincère reconnaissance. Il nous a proposé ce travail, il nous en a fourni les directives. Pendant la durée de notre étude, il ne nous a ménagé ni les encouragements, ni son temps, ni de nombreuses marques d'intérêt qui nous furent précieuses.

Monsieur le Professeur-Agrégé REGNIER a bien voulu examiner ce travail et nous entendre l'exposer, nous le remercions respectueusement.

CHAPITRE I

EXPOSÉ TECHNIQUE

§ 1. — CARACTÈRES GÉNÉRAUX DE L'INTOXICATION BARBITURIQUE.

D'une façon générale, l'action des barbituriques chez les animaux de laboratoire, et en particulier chez les rongeurs, détermine des manifestations qui, tout en étant relativement proches de celles caractérisant le sommeil normal, s'en éloignent néanmoins suffisamment pour que le terme de « sommeil » ne puisse être appliqué dans son sens habituel à l'état des animaux injectés de ces composés hypnotiques. On sait d'ailleurs que, chez le lapin à l'état normal, la dissociation de l'état de veille et de l'état de sommeil normal, spontané, comporte de nombreuses difficultés. Le « sommeil » chez les lapins, les cobayes, les souris ne s'accompagne pas en effet de la profonde dépression organique observée chez les mammifères supérieurs : chien ou chat, il ne coexiste pas non plus avec une réelle dépression de la conscience. Aussi l'acuité des sens, la sensibilité des différentes zones réflexogènes aux excitations venues de l'extérieur paraissent, autant qu'il nous a été possible d'en juger, égales chez un lapin au repos et chez un lapin à l'état de veille.

Au contraire, chez cet animal, l'action des barbituriques détermine une détente musculaire profonde et, selon la dose :

1° Une hypotonie qui peut aller jusqu'à l'abolition des mouvements volontaires,

2° Une hypoesthésie qui peut aller jusqu'à l'insensibilité.

Il résulte de cela que, chez les rongeurs, l'activité hypnotique d'un produit est en rapport, au moins apparent, avec la statique de ces animaux. Ceci étant dit, et tout en considérant avec MM.

I. MACHT et W. M. BLOOM (1), avec KONRAD FROMHERZ (2) que l'étude des altérations de certaines fonctions psychiques, dues à l'absorption ou l'injection de dérivés hypnotiques, soit fort intéressante, nous estimons trop délicate et partant peu sûre, au moins jusqu'à présent, l'application des tests de la psycho-pharmacologie à la standardisation de l'activité des barbituriques.

En ce qui concerne la méthode de MM. C. NIELSEN, J. A. IGGINS et H. C. SPRUTH (3), notre opinion est analogue. Pour C. NIELSEN et ses collaborateurs, c'est la disparition du mouvement réflexe obtenu quand on excite le conduit auditif externe, qui sert de réactif. A la disparition de ce réflexe, l'animal entre en sommeil. Chez le lapin, nous avons obtenu dans la recherche de ce réflexe des résultats tels que nous ne pouvons pas en faire la pierre de touche de l'état dit «de sommeil». Tout au plus pourrions-nous l'appliquer à la détermination de la dose d'anesthésie. Et dans ce cas, le réflexe cornéen nous paraît présenter autant d'avantages que le réflexe du pavillon de l'oreille.

Par contre, et en conformité de l'opinion ci-dessus exprimée, nous plaçons l'étude des modifications de posture observées chez les animaux barbiturisés, à la base de toute classification de ceux-ci, quand on parle de leur activité. En cela nous sommes d'accord avec de nombreux observateurs tels que le Professeur B. WIKI (4), le Professeur MAGNUS (5), H. MOLITOR et E. P. PICK (6), R. SCHOEN (7), STEINMETZER (8), YAMAVAKIS (9), L. LENDLE (10), GIRNDT (11), etc.

C'est donc l'étude des réflexes statiques qui nous a servi dans cette recherche à la détermination des valeurs comparées de nos barbituriques.

(1) I. MACHT et W. M. BLOOM. — *The Jnl of Ph. and Exp. Th.*, 1921, vol. 17, p. 21.

I. MACHT, J. GREENBERG et S. ISAAC. — *The Jnl of Pharm. and Exp. Th.*, 1920, vol. XV, p. 149.

(2) KONRAD FROMHERZ. — *Archiv f. Exp. Pathol. u. Pharm.*, 1927, vol. 121, p. 273.

(3) C. NIELSEN, J. A. HIGGINS et H. C. SPRUTH. — *The Jnl of Pharm. and Exp. Th.*, 1926, vol. 26, p. 371.

(4) B. WIKI. — *Arch. Intern. de Pharmacodynamie*, 1923, vol. 27, p. 117.

(5) R. MAGNUS. — *Die Körperstellung*, Berlin 1926 et *Journ of Ph. and Exp. Th.*, 1926, vol. 29, p. 35.

(6) H. MOLITOR et E. P. PICK. — *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1926, vol. 115, p. 318.

(7) R. SCHOEN. — *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1926, vol. 113, p. 275.

(8) R. SCHOEN et S. KOEPPEN. *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1930, vol. 154, p. 115.

(9) STEINMETZER. — *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, vol. 132, p. 172.

(10) YAMAVAKIS. — *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1928, vol. 136, p. 1.

(11) L. LENDLE. — *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1929, vol. 143, p. 108.

(11) GIRNDT. — *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1932, vol. 164, p. 118.

D'après les nombreuses observations que nous avons faites, nous caractérisons, avec notre maître, M. L. LAUNOY, l'action barbiturique en la rapportant à quatre attitudes bien déterminées (*).

1^o L'animal se place en décubitus ventral, c'est notre position A.

2^o L'animal se place en décubitus latéral partiel ou postérieur, c'est la position B.

3^o L'animal se place en décubitus latéral complet ou décubitus antéro-postérieur, c'est l'attitude C.

4^o L'animal étant en décubitus latéral complet, placé sur le dos, reste dans cette position ; dans ce cas, il est immobilisé en décubitus dorsal, c'est l'attitude D.

Ces différentes phases de l'action des barbituriques ont déjà été observées par WIKI (1. c.) ; nous les avons nous-même dissociées en détail et, avec M. L. LAUNOY, nous les décrivons comme suit :

§ 2. — DESCRIPTION DE LA SUITE DES ATTITUDES PRÉSENTÉES PAR UN LAPIN BARBITURISÉ SELON LE DEGRÉ D'INTOXICATION BARBITURIQUE.

ATTITUDE A.

La première action dépressive d'un composé barbiturique se manifeste par l'immobilisation. Cette dernière n'est pas immédiate, tout au moins avec les doses limites provoquant la position A. Elle est en effet précédée par de l'incoordination motrice, qui se traduit par une démarche ataxique. On note également de la cécité psychique, ainsi souvent l'animal n'a pas la notion exacte des distances. Avec une dose suffisante, ces phénomènes de début sont relativement fugaces. Ce qui domine alors le tableau de l'intoxication, c'est la paresse du train postérieur et enfin l'immobilisation, accompagnée de la diminution plus ou moins forte du tonus musculaire. Cette diminution du tonus musculaire crée d'abord pour l'animal la sensation de fatigue ; comme nous l'avons dit, il s'immobilise. Un peu plus tard, il s'allonge sur le ventre. Dans cette position,

(*) Voir L. LAUNOY. — Sur la détermination des constantes de toxicité et d'activité de quelques dérivés barbituriques. Principes de comparaison, résultats. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, N° 2, 1932.

les pattes postérieures souvent en extension, sont appliquées sur le sol par leur face antérieure et allongées dans le grand axe du corps. Les pattes antérieures peuvent être également plus ou moins étendues. La tête de l'animal reste droite, parfois faiblement inclinée ; à la limite, elle fléchit et le menton repose sur les pattes antérieures. L'animal étant excité, il peut se redresser et, bien entendu, sa tête se relève si elle est inclinée. Quand on place l'animal sur un côté, il n'y reste pas et retourne à sa position primitive. En somme, l'intoxication de début aboutit au décubitus ventral, le symptôme principal est la *paraparésie*. Evidemment, l'animal n'a pas perdu toute aptitude à la marche mais, pour le mettre en mouvement, on est obligé de l'exciter vigoureusement ; alors, le pincement d'une patte postérieure, avec une pince hémostatique par exemple, provoque le retrait de celle-ci et sa flexion, suivie de quelques mouvements de fuite. Cette dernière ne dure d'ailleurs pas longtemps, elle se limite à quelques pas d'une démarche ébrieuse, l'animal reprend sa position A, très vite.

ATTITUDE B.

Avec l'augmentation de la dose injectée, on observe le second temps. D'une façon habituelle, les réactions d'incoordination motrice disparaissent, l'immobilisation est presque immédiate. L'animal étant injecté, reste après l'injection à la même place, puis il s'allonge dans la position A. et, après quelques minutes, on le trouve en décubitus latéral. Celui-ci n'est que partiel. Dans l'attitude B., le *train postérieur* seul est appliqué sur le sol latéralement (*paraplégie*) ; le train antérieur reste en position verticale par rapport au sol. Dans cette attitude, la partie postérieure de l'animal repose sur le flanc droit ou sur le flanc gauche. La partie thoracique s'appuie sur les membres antérieurs, elle peut être appliquée au sol, par la face ventrale ; la tête reste droite, quelquefois inclinée, parfois tournée à droite ou à gauche pour rétablir l'équilibre. On conçoit que, dans cette position, l'équilibre du corps soit instable. L'animal assure son équilibre de la façon suivante : en premier lieu, par la disposition de ses pattes, les pattes postérieures et les pattes antérieures se placent en sens contraire de l'axe du corps, l'une à droite, l'autre à gauche. Ceci est une position d'équilibration. En second lieu, l'équilibration est assurée à la fois par les pattes et par la rotation de la tête, en dehors.

Si dans la première attitude B. les deux paires de pattes sont ramenées du même côté, l'animal tombe, mais il rétablit immédiatement son équilibre.

Quelquefois, avec une dose qui dépasse légèrement la posologie nécessaire à la détermination de l'attitude B., la partie antérieure du corps présentera aussi le caractère de paralysie flasque qui caractérise la partie postérieure. Dans ce cas, l'équilibration du corps est assurée par l'écartement à droite et à gauche, en croix, des deux bras, la tête s'appuyant au sol, par l'extrémité du maxillaire inférieur (*début de quadriplégie*). De temps à autre, des mouvements de la tête assurent le maintien de l'équilibre instable.

ATTITUDE C.

Avec le troisième temps, nous abordons la position qui caractérise pour nous la narcose barbiturique à son début. C'est cette position qui est désignée par les auteurs allemands comme « Seitenlage ». Ici, le décubitus latéral est complet. Le corps est aplati sur un côté, la tête repose complètement par une de ses faces latérales sur le sol. Les pattes antérieures et postérieures sont placées du même côté du corps et parallèles les unes aux autres. L'état général tend à la paralysie flasque. Parfois, la tête est légèrement inclinée en avant, en prosthotonos. La résolution musculaire n'est pourtant pas absolue, le tonus musculaire de l'enveloppe musculo-cutanée, comme celui des muscles du squelette, très affaibli, presque négatif, persiste néanmoins. Chez des animaux en position C. sur lesquels nous étudions les réflexes, la recherche des réflexes rotuliens a parfois provoqué des contractions des pattes et des trépidations épileptoïdes. On note également dans ces cas du myoclonus, en particulier des muscles de l'épaule, quelquefois un léger trismus, souvent en fin d'expérience, du tremblement généralisé et de l'hyperesthésie. Il y a lieu de faire remarquer à ce sujet que le tremblement peut être déterminé par le refroidissement des animaux.

Nous insistons sur la coïncidence de la paralysie flasque et de certaines réactions propres à la paralysie spastique : tremblements, retrait des pattes en flexion, exagération du réflexe rotulien. Nous avons bien observé ces faits avec l'acide étho-butyl-éthyl-barbiturique, surtout avec la dose dite de « narcose profonde ».

Ces réactions musculaires ne sont pas habituelles. On peut par ailleurs noter fréquemment la diminution de la sensibilité. Selon la profondeur de l'action, des excitations d'une patte détermineront, plus ou moins rapidement, une réponse musculaire. De plus, les réflexes d'attitude ne sont pas inhibés. En position C., c'est-à-dire en décubitus latéral complet, l'équilibre est évidemment parfaitement maintenu et l'animal n'a pas le moindre effort à faire pour s'abandonner à la torpeur déterminée par le barbiturique, mais, si nous le changeons de position et le plaçons sur le dos, la question change, l'équilibration sur le dos est tout à fait inhabituelle et l'animal, soit par un mouvement des pattes, soit par un mouvement de tête, a tôt fait de retomber dans le décubitus C. Pour chaque corps étudié, la dose de chacun d'eux, provoquant l'attitude C., en 10 à 15 minutes au maximum, sera notre dose-standard, ou dose de « *narcose légère* ».

ATTITUDE D.

L'attitude D. correspond à la position d'un animal qui, placé sur le dos, reste dans la position qu'on lui donne, sans faire aucun mouvement. Dans cet état, l'animal est aplati sur le dos, la tête, comme nous l'avons dit précédemment, se trouve dans l'axe du corps et dans son prolongement, les pattes postérieures sont écartées du corps et donc réclinées à droite ou à gauche extérieurement au bassin, les jambes sont elles-mêmes allongées, quelquefois un peu fléchies mais, dans l'attitude D. complète, elles sont allongées. Les bras sont fléchis, ils sont presque perpendiculaires au grand axe du corps, sauf une très légère flexion des doigts. On conçoit que la position des pattes postérieures, si nous l'avons convenablement décrite, rappelle la position « obstétricale ». C'est seulement en position D. que la résolution musculaire tend vers l'absolu et que l'on peut considérer l'inhibition des réflexes d'attitude comme à peu près complète. Il n'en est pas de même d'ailleurs des autres réflexes : cornéens, rotuliens, réflexes du conduit auditif externe, qui peuvent être positifs. On verra dans la lecture des protocoles expérimentaux qu'avec une dose d'Amytal à 0 g. 05 par kilogramme, par exemple, dose qui est supérieure à la dose D., les réflexes cornéens et auriculaires sont positifs, les réflexes rotuliens sont exagérés. Avec la dose de 0 g. 05

par kilog. de Sonéryl, le réflexe cornéen et le réflexe du conduit auditif externe ont été trouvés normaux et les réflexes rotuliens diminués. Avec la dose de 0 g. 06 par kilog. pour le Dial, dose déterminant l'attitude D., les réflexes cornéen et auriculaire étaient affaiblis, les réflexes rotuliens sont normaux. Chez de tels animaux, ce qui frappe également, c'est la dépression de la paroi abdominale, signe d'une bonne résolution musculaire des muscles de la paroi. La position D. pourrait être appelée « *position chirurgicale* ». En effet, les animaux sont immobiles, flasques et dans l'attitude convenable à toute intervention abdominale.

Ainsi que nous l'avons dit ci-dessus, la dose déterminant l'attitude D. doit être différenciée de celle qui caractérise « *la narcose barbiturique profonde* ». Du point de vue posologique, elle lui est inférieure d'un demi à un centigramme et demi par kilog. environ. Chez un lapin en « narcose barbiturique profonde » l'attitude D. n'a pas varié, mais les réflexes du cou et de la nuque sont le plus souvent inexistants, de plus les phénomènes d'hypoesthésie, d'hypoesthésie cutanée en particulier, sont plus marqués. Ainsi, chez un lapin en position D. et en narcose barbiturique profonde, on peut opérer une section cutanée abdominale de 7 à 8 centimètres par exemple, sans grande réaction douloureuse. Toutefois, la section de la paroi musculaire le long de la ligne blanche, est presque toujours douloureuse, le pincement des lèvres de la plaie également. Les réactions provoquées par la douleur sont d'ailleurs assez faibles et l'animal n'a pas besoin d'être fixé, si peu que ce soit ; il peut être opéré (ablation de la rate) par un seul opérateur, sans aucun aide, ce qui indique bien la profonde dépression organique devant quoi on se trouve. Si on explore l'abdomen, l'animal ne doit, en aucun cas, projeter ses anses intestinales à l'extérieur. Le silence abdominal doit être absolu, rigoureux. Nous avons expérimenté, dans les meilleures conditions opératoires, chez des animaux injectés par voie veineuse avec 0,055 de Sonéryl $\text{o}/_{\text{oo}}$. Les suites opératoires sont toujours très bonnes.

La dose de narcose barbiturique profonde peut être encore désignée comme dose de *réflectivité minima*.

OBSERVATIONS CONCERNANT LES ATTITUDES CI-DESSUS ET LE RETOUR A L'ÉTAT NORMAL.

Lorsque l'animal sort du coma barbiturique, les stades que nous venons de définir sont parcourus par lui en sens inverse et plus ou moins rapidement. Selon le régime d'élimination du corps étudié, certains d'entre eux peuvent être évités.

D'autre part, lorsqu'on injecte un animal avec la dose d'un barbiturique suffisante pour déterminer l'attitude C. par exemple, celle-ci n'est pas immédiatement obtenue. Elle apparaît après passage par l'attitude B. Si, après injection d'une dose d'un barbiturique, on obtient *immédiatement* le décubitus latéral, on peut presque à coup sûr estimer que la dose liminaire (dose pour attitude C.) est dépassée, elle rentre dans le cadre des doses pour attitude D., c'est le cas pour le Véronal, le Gardénal, le Dial, le Sonéryl, l'Amytal. Cependant, pour certains composés barbituriques tels que le Nembutal et l'acide étho-butyl-éthylbarbiturique, les doses déterminant les différentes attitudes sont assez rapprochées pour qu'avec une dose suffisante, l'effondrement en C. soit presque immédiat. D'ailleurs, avec ces composés, tels que le Nembutal (métho-butyl-éthylbarbiturique et le corps du même groupe soit : l'étho-butyl-éthylbarbiturique) le retour de l'attitude C. à la position normale, se fait assez brusquement et quelquefois l'animal passe de suite de C. en A. en brûlant la station B. Il est vraisemblable que cette particularité résulte à la fois de la rapidité de pénétration de ces produits dans le système nerveux central, de leur facilité d'élimination, et aussi de leur très faible action sur la réflexivité bulbo-médullaire. Les barbituriques de ce groupe agissent rapidement, s'éliminent vite, mais leur action paraît superficielle, comme il était normal de le prévoir d'après les caractères précédents. C'est avec les composés dont l'action est plus lente (Phanodorme, Sonéryl) que la distinction des stades A, B, C, se fait le plus facilement.

§ 3. — TECHNIQUES SPÉCIALES

Les solutions des composés étudiés étaient faites à partir du composé *acide* de chaque corps. Les chiffres et nombres qui désignent les doses, dans la première colonne des tableaux suivants, représentent donc des doses en produit acide. La solubilité était

obtenue par addition de soude en quantité strictement suffisante. La dilution convenable était effectuée avec de l'eau salée à 9, 2 ‰. On a pris régulièrement, au potentiomètre, le pH des solutions employées ; ainsi que l'on verra, ce pH montre que nos solutions étaient toujours nettement alcalines. Il est donc possible qu'un excès d'alcali fut introduit, cet excès était nécessaire à la limpidité des solutions (voir *Résumé* et *Conclusions générales*).

L'injection était faite par voie veineuse. — Les animaux employés n'étaient pas à jeun. Après l'injection, l'observation était faite dans une chambre chaude, l'animal couché sur plusieurs épaisseurs de tissu. (Voir notre chapitre « *Conclusions Générales* »).

La température était prise avec un thermomètre à cobaye.

Le réflexe cornéen, le réflexe du conduit auditif externe, le réflexe nasal (réflexe d'éternuement), étaient recherchés au moyen d'une très fine paille de genêt.

La sensibilité des orteils était notée après pincement de ceux-ci.

Pour examiner le réflexe anal, on introduisait à un demi ou un centimètre de l'anus, le mandrin d'une canule salivaire, ce dernier était placé sur la muqueuse et on le retirait en effleurant celle-ci.

Pour provoquer les réflexes rotuliens, il faut avoir soin de fléchir autant que possible la jambe de l'animal sur la cuisse. On évitera la fatigue de l'animal et les contractions musculaires perturbatrices, en plaçant la main gauche sous la hanche de l'animal, de façon à soulever légèrement le corps de celui-ci. On percute le tendon avec le manche d'un bistouri par exemple.

Les recherches sur les modifications respiratoires ont été faites au moyen d'un masque respiratoire, pourvu d'une soupape d'inspiration et d'une soupape d'expiration, cette dernière étant placée en rapport avec un spiromètre de Tissot. Dans ces expériences sur la respiration, les animaux étaient placés sur le ventre et fixés par les quatre membres. Ils étaient recouverts d'une couche d'ouate, de façon à diminuer autant que possible l'abaissement de température par rayonnement.

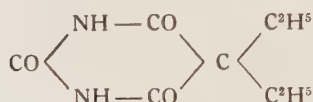
Dans les chapitres qui suivent, nous avons publié le détail de nos expériences et quelques indications bibliographiques relatives aux corps étudiés. Du point de vue bibliographique, nous nous sommes volontairement limité aux travaux qui furent à l'origine de l'introduction des différents corps en thérapeutique.

CHAPITRE II

ÉTUDE DES ACIDES DIALCOYL- BARBITURIQUES

§ 1 — DÉRIVÉS A DEUX ALCOYLES IDENTIQUES (VÉRONAL, DIAL)

A. — RECHERCHES SUR LA TOXICITÉ ET L'ACTIVITÉ DE L'ACIDE DIÉTHYL-BARBITURIQUE (Véronal)



Le Véronal est le plus ancien des composés barbituriques, préparé par FISCHER et étudié par VON MEHRING (1903, l. c.). Les recherches de FISCHER et VON MEHRING ont été faites sur des chiens, l'action narcotique déterminée sur ces animaux par FISCHER, conduisit à de nombreuses recherches expérimentales et cliniques. Parmi les premiers auteurs, nous citerons seulement BERENT (12), RASCHKOW (13), MOLLE et KLEIST (14), GROBER (15) ; toutes ces études ont été faites, soit sur des chiens, soit sur des lapins, soit sur des grenouilles. On trouvera d'ailleurs d'autres indications bibliographiques dans HEFFTER (16). Nous citerons toutefois, à part, les études de ROMER (17) et celles de CHAPUIS (18) avec lesquelles commencent les études cardiovasculaires. Nous avons nous-même repris l'étude de la toxicité et de l'activité du Véronal *parce que nous avons l'intention de choisir ce barbiturique comme étalon (*)*.

(12) BERENT. — *Ther. Monatshefte.*, 1903, p. 279.

(13) RASCHKOW. — *Wien. Klin. Rund.*, 1903, p. 744.

(14) MOLLE et KLEIST. — *Arch. d. Pharm.*, 1904, p. 401.

(15) GROBER. — *Bioch. Zeitsch.*, vol. 31 et 33.

(16) HEFFTER. — *Handbuch d. Pharmacol.*, vol. I, 1923, p. 440.

(17) ROMER. — *Arch. f. Exper. Pathol. u. Pharm.*, vol. 66, p. 241, 1911.

(18) Maurice CHAPUIS. — *Thèse Médecine.*, Genève, N° 564, 1914.

(*) Voir encore la bibliographie au chapitre *Amytal*.

Dans nos expériences, la solution employée était à 5 %.
Le pH était égal à 10,3.

PROTOCOLES CONCERNANT NOS EXPÉRIENCES SUR L'ACIDE DIETHYBARBITURIQUE.

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. I 0,07	2250	6 Février 1931 Période d'agitation d'une vingtaine de minutes ; à la fin de la première demi-heure, retour à la normale.	Survie
E. II 0,10	1900	9 Février 1931 5-20' Période d'agitation. Démarche ataxique. 45' Première chute. Position A. L'animal fait une série de chutes et de redressements ; ne prend pas la position B. 1h. Animal un peu plus calme. 1h.15 Les symptômes d'excitation s'atténuent, l'animal se rapproche du lapin normal.	Survie
E. III 0,15	2000	9 Février 1931 T. 39°6. Pas d'agitation. 2' Position A. Exophtalmie et congestion des paupières. 15' Position B. 30' Position C. Si l'on examine les réflexes de l'animal, il redresse la tête. La position C. n'est donc pas absolue. Respiration : 30. 60' T. 37°6. Les réflexes paraissent plutôt exagérés. De temps à autre, on note du trismus. 1h.20 Trismus assez fréquent. Excrétion de matières fécales.	Survie

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Termi- naison
E. IV 0,16	1900	25 <i>Février 1932</i> 10' N'est pas encore en B. 15' En position C., les réflexes de redressement de la tête ou du cou ne sont pas abolis complètement.	Survie
E. V 0,18	2100	23 <i>Février 1932</i> Injection à 15 h. 47 4' Position B. 10' Position C. 15' Réflexe cornéen légèrement atténué, réflexes du conduit auditif externe normaux, réflexes rotuliens normaux. Placé en position D l'animal y reste quelques minutes, puis revient en C. L'animal conserve un très gros tonus des membres. Le réflexe du cou est en grande partie conservé. 45' Même état. L'animal présente de temps en temps des mouvements de la tête. 1h.15 Même état.	Survie
E. VI 0,20	2230	10 <i>Février 1931</i> Aussitôt, position B. 3' Position C. Exophtalmie. Nystagmus bilatéral. Vaso-dilatation auriculaire. 15' Nystagmus cesse. Réflexes rotuliens et anal positifs. Réflexes cornéens diminués. 23 h., encore en position A.	Survie
E. VII 0,20	2100	18 <i>Février 1932</i> Aussitôt, position A. 5' Position B. 12' Position C.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. VIII 0,25	2250	20' L'animal a conservé un fort tonus musculaire; quand on le place en position D., il se replace automatiquement en C. N'a pas perdu complètement le réflexe de redressement de la tête et du cou.	Survie
		11 Février 1931 T. 39°4. L'animal fait quelques pas ataxiques. 2' Position B. 5' Excitation générale. Vaso-dilatation auriculaire. Respiration:48. 10' Est tombé, petit à petit, en position C. Réflexes cornéens positifs, réflexe rotulien, très positif, réflexe du cou, négatif. Respiration : 40. 30' T. 38°. 45' T. 37°6. 1h.30 L'animal dort toujours tranquillement. On note quelques mouvements cloniques des épaules et des pattes antérieures.	
E. IX 0,28	2450	11 Février 1931 2' Position C. Réflexes cornéens atténués, tous les autres normaux. Long coma. 24 h. Lapin réveillé.	Survie
E. X 0,32	2000	11 Février 1931 1' Position C. Nystagmus de la tête et des yeux. Réflexes cornéens, rotuliens et anal, positifs. Exophtalmie. Vaso-dilatation auriculaire. 5' Le nystagmus de la tête est supprimé, celui des yeux également. L'exophtalmie a disparu, ainsi que la vaso-dilatation.	Survie

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	O B S E R V A T I O N S	Termi- naison
		20' Réflexes cornéens et rotuliens très atténués. L'animal est agité, présente des mouvements de la tête. Respiration très ralentie : 32 par minutes. 25' T. 37°. Réflexes toujours très diminués. 30' Les réflexes reviennent lentement. 35' T. 36°5. 60' Respiration : 20 par minute.	Survie
E. XI 0,35	2250	1 ^{er} Février 1932 1/2 position C. Encore en position C. le 4 Février. 5 Février, toujours en C. mais commence néanmoins à se mobiliser.	Survie 8 jours
E. XII 0,38	2350	3 Février 1932 Vivant le 5 Février, poids : 2120 g. Aussitôt après l'injection, l'animal avait eu une crise de contraction tonique avec opisthotonos et nystagmus.	Survie 10 jours
E. XIII 0,40	2500	5 Février 1932 (Solution à 5 %) Après quelques inspirations profondes et un état convulsif, l'animal meurt par arrêt de la respiration.	Mort

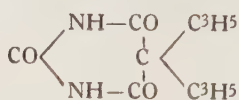
TABLEAU 1.

Lecture résumée des Protocoles Expérimentaux I à XIII.

DATE	Dose en centgr. par kg	A C T I O N				
		Temps en minutes	Position	Durée en minutes	Réveil	Fin
6.2.31	7	0	0	0		Survie
9.2.31	10	45	A.		75	Survie
9.2.31	15	2 15 30	A. B. C.	13 15 plus d'1 h.	tardif	Survie
25.2.32	16	10 11 15	A. B. C.	1 4 plus d'1 h.	tardif	Survie
23.2.32	18	4 10	B. C.	6 plus d'1 h.	tardif	Survie
10.2.31	20	0 2 1/2	B. C.	2 1/2 plus d'1 h.	tardif tardif	Survie
11.2.31	25	2 10	B. C.	8 24 h.	tardif tardif	Survie
11.2.31	28	2	C.	très longue 24 h.	24 h.	Survie
11.2.31	32	1	C.	24 h.	tardif	Survie
1.2.32	35	0	C.	96 heures	le cinquième jour	Survie 8 jours
3.2.32	38	0	C.	48 heures	le 3 ^e jour	Survie
5.2.32	40	0	C.			Mort

B. — RECHERCHES SUR LA TOXICITÉ ET L'ACTIVITÉ DE L'ACIDE
DI-ALLYL-BARBITURIQUE

(Dial)



Ce composé barbiturique a fait l'objet de nombreuses études, entre autres de CASTALDI (19), A. REDONNET (l. c.), TIFFENEAU (20), WIKI (l. c.), Hans FRUH (21). D'une façon habituelle, il s'agit dans ces recherches d'études de comparaison entre plusieurs barbituriques, en particulier Véronal, Gardénal et Dial, les deux premiers corps étant les seuls bien étudiés avant le Dial. Souvent, dans ces recherches de comparaison, l'expérimentation est faite par voie gastrique (REDONNET). Cet auteur note, après la prise du produit, l'assoupissement de l'animal, le moment de la chute quand on le fait marcher dans le laboratoire, le début du sommeil et la durée du sommeil. En prenant comme durée standard celle de 4 h. $\frac{1}{2}$, il conclut que : 1 d'acide diallylbarbiturique est égal à 1 $\frac{1}{2}$ d'acide phényléthylbarbiturique et à 3 $\frac{1}{2}$ d'acide diéthylbarbiturique. Ce sont des chiffres très analogues que TIFFENEAU obtient, en 1921, puisqu'il trouve que 1 de dial égale 4 de Véronal, et ceci par la voie veineuse. Pour WIKI 1 de Dial équivaut à 3 de Luminal (Gardénal). Des recherches de Hans FRUH poursuivies sur la grenouille, le lapin et le chien, nous retiendrons ce qui concerne le lapin. Chez cet animal, le Dial ainsi que les autres, étant injecté par voie veineuse, la dose déterminant un sommeil de 2 heures au moins est, d'après Hans FRUH, la suivante, par kilog et en grammes :

Pour le Dial.....	0,037
Luminal.....	0,065
Véronal	0,13

(19) CASTALDI. — *Arch. d. Pharmac.*, 19, 289, 1915.

(20) TIFFENEAU. — *C. R. Soc. Biol.*, 1921, vol. 84, p. 540.

(21) HANS FRUH. — *Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm.*, vol. 95, 1922, p. 129.

Nous en resterons là en ce qui concerne les données bibliographiques sur le dial. A partir du Véronal, quand on cite un auteur ayant étudié un barbiturique quelconque, dans presque tous les cas, cet auteur compare le barbiturique qui l'intéresse spécialement, aux autres barbituriques le plus couramment employés. Il faut donc, dans la bibliographie des barbituriques, faire état de tous les travaux cités. Mais les recherches étant poursuivies sur des animaux différents, ainsi que par des méthodes extrêmement variables, on conçoit combien il est difficile d'homologuer les conclusions des différents auteurs. Au sujet de la bibliographie restreinte que nous présentons, pour chaque barbiturique, il faut savoir que les documents bibliographiques cités par nous, apportent en général des éléments d'investigation pour un grand nombre de composés.

Dans nos expériences, nous avons employé une solution à 2%, d'après la formule suivante :

Dial.....	1 g.
NaOH.....	5 cc. 25
N	
eau q.s. pour 50 cc.	
pH = 10, 95.	

**PROTOCOLES CONCERNANT NOS EXPÉRIENCES SUR
L'ACIDE DI-ALLYL-BARBITURIQUE**

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. XIV 0,02	2250	<i>15 Février 1931</i> T. 39°5. Immédiatement, animal immobile. Respiration rapide, 110. 2' Position A. Tous réflexes positifs. 35' Toujours position A. L'animal n'a jamais perdu son équilibre.	Survie
E. XV 0,04	2150	<i>16 Février 1931</i> T. 39°9. Aussitôt, position A. 1' Position B. Respiration : 42 par minute. 5' Tous les réflexes positifs. 15' T. : 39°1. Respiration : 28 par minute. 25' T. 38°9. Réflexes positifs. L'animal a gardé toute sa sensibilité. 40' 25 respirations ; T. 38°1. 1 h. Animal entre B et C., mais jamais en position C. franche.	Survie
E. XVI 0,04	2120	<i>23 Novembre 1931</i> (solution à 1,5 %). Injection à 14 h. 6. T. de l'animal : 39°2. Après l'injection, l'animal reste immobile. Il prend une attitude voisine de la position A. Le train antérieur est appuyé sur le sol, mais la tête reste élevée, le menton ne touche pas le sol. Par ailleurs, les pattes postérieures restent fléchies en tonus normal.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
		4' L'animal pose son menton sur ses pattes antérieures. On écarte celles-ci, la tête tombe. Les pattes postérieures sont fléchies et le train postérieur s'écrase sur sur le sol ; on considère l'animal en attitude A. 8' Le train postérieur s'incline latéralement à gauche. L'animal par ailleurs incurve son train antérieur sur la droite. Par cette manœuvre, il rétablit son équilibre. Le corps est donc incurvé, la tête étant à droite et le train postérieur légèrement incliné vers la gauche. L'animal étant dans cette attitude, si on met son train antérieur dans le prolongement du train postérieur, on provoque sa chute en décubitus latéral gauche et l'animal est alors en position B. Il reste dans cette position, les réflexes d'attitude étant sinon abolis, du moins très diminués. 19' Animal toujours en B. Tous les réflexes sont positifs, la sensibilité du conduit auditif externe et celle des orteils étant également très positive. 26' A travers la peau, on observe des mouvements péristaltiques violents. 39' Les réflexes d'attitude sont accentués; l'animal relève d'abord la tête, puis incurve son segment thoracique vers la droite.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E.XVII 0,05	1920	49' L'animal est toujours dans la même attitude équilibrée, si on rompt celle-ci, l'animal tombe en position C, mais il n'y reste pas, il se remet en B. 1 h. 24 Animal en position B., mais la tête est droite. T. : 37°1. 2 h. Animal retombe en C. On note des tremblements généralisés. 2 h. 5 Attitude B. 2 h. 24 L'animal qui est en B. fait des efforts nets pour se mettre en A. 2 h. 45 L'animal est placé sur le sol et avec le pied on l'excite de façon à provoquer des réactions motrices de sa part. Après quelques secondes, l'animal se remet en A., où il reste définitivement. En résumé, cette dose n'a pas provoqué l'attitude C., mais seulement l'attitude B. L'animal est resté près de 2 h. 45, sous le choc barbiturique.	Survie
		16 Février 1931 T. 39°6. Immédiatement, position A. Légère agitation. 7' Position B. 15' Position C. Animal calme, 42 respirations par minute. Réflexes cornéen et anal positifs, réflexe rotulien un peu exagéré. 20' T. 38°5. 50' T. 37°8. L'animal dort tranquillement, sans aucune agitation. 24 h. Animal complètement remis.	Survie

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram,	O B S E R V A T I O N S	Termi- naison
E.XVIII 0,05	2200	<i>23 Novembre 1931</i> T. 39°2. Injection à 11 h. 5. L'animal est de suite en A., puis en B. Toutefois, bien qu'en position B., les oreilles restent dressées. 3' La sensibilité du conduit auditif externe est positive. 6' Animal toujours en B. 10' Pratiquement en C., mais la tête reste appuyée sur les pattes antérieures. Quand on écarte celles-ci, la tête retombe sur le sol. 30' Respiration : 40. 36' T. 37°6. 55' Même position C. 70' Même position. 3 h. Même position. Observation de violents mouvements périaltiques à travers la peau. T. 35°2. 3 h. 25 Même état. 4 h. 10 L'animal se remet spontanément en position B. 4 h. 20 Rechute en C. 5 h. 16 Toujours en C. Dans l'heure qui suit, alternatives de positions B et C. 7 h. Animal toujours dans le même état. Le passage de C. à B, est donc extrêmement lent. 24 nov. Animal réveillé, bien portant.	Survie
E.XIX 0,06	2080	<i>23 Novembre 1931</i> T. 39°4. Injection à 10 h. 36. 4' Animal en position 3/4 C. L'animal conserve quelques réflexes d'attitude de la tête et du cou, la tête n'est pas nettement appliquée au sol.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
		6' Tous les réflexes sont conservés. L'atonie musculaire n'est pas absolue. La sensibilité des orteils est diminuée. La sensibilité du conduit auditif ext. persiste. 9' Considéré comme en C. 21' T. 38°. Respiration : 28 par minute. 1 h. Animal très tranquille, toujours en C. 1 h. 5 T. 36°7. 1 h. 10 Violents mouvements péristaltiques. 1 h. 24 Toujours même position. On note des tremblements de la tête et du trismus. 3 h. 1/2 T. 36°4. 5 h. 54 Animal toujours en C.; T. 35°9. 7 h. 23 Animal toujours en C. 24 nov. 10 h. du matin, animal réveillé, bien portant. Mort le 4 déc. 1931.	Survie 11 jours
E. XX 0,06	1950	17 Novembre 1931 T. 39°6. Injection à 16 h. 5. Aussitôt, position A. 6' Position B. 9' Position C. 20' Respiration : 20 par minute. 25' T. 37°9. Tous les réflexes moteurs et ceux de la sensibilité sont positifs. La sensibilité cutanée et les réflexes rotuliens sont exagérés. 60' T. 37°1. 80' Respiration : 18. 19 novembre, poids : 1750 g. 23 nov., 10 h. du matin, animal mourant, mouvements fibrillaires des muscles de la joue et du cou. Mort à 11 h. 1/2	Survie 6 jours

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	O B S E R V A T I O N S	Termi- naison
E. XXI 0,07	1920	17 Février 1931 Immédiatement, position B. Vaso- dilatation auriculaire. Nystagmus. 4' Position C. 5' Résolution musculaire com- plète. Réflexes cornéens di- minués. Réflexes rotuliens exagérés. 25' Même état des réflexes, calme complet. 30' T. 37°8. 24 h. Animal parfaitement réveillé.	Survie
E. XXII 0,07	2350	23 Novembre 1931 Injection à 10 h. 59. De suite en 3/4 C. Nystagmus bilatéral, horizontal. T. 40°. 3' Animal en C. Sensibilité du con- duit auditif externe positive, sensibilité des orteils posi- tive. Réflexes rotuliens posi- tifs. Réflexes cornéens dimi- nués. Réflexe anal diminué. 8' T. 39°. 21' Respiration : 28 par minute. 51' T. 37°1. 59' Perception des mouvements péristaltiques à travers la peau de l'animal. 3 h. 11 Animal toujours en C., trem- blements. T. 35°. 5 h. 41 Animal toujours en C.; T. 35°4. 7 h. 11 Toujours en C. 24 nov., 10 h. du matin, animal réveillé et bien portant.	Survie
E. XXIII 0,08	2470	23 Novembre 1931 Injection à 14 h. 33. L'animal est en B. à 14 h. 33' 30''. 2' L'animal est en C., en résolu- tion musculaire tout à fait nette, les pattes postérieures	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
		allongées. La position de cet animal ne variera pas pendant toute la durée de cette observation, c'est-à-dire pendant 3 h. $\frac{1}{2}$. 7' Après l'injection, nous avons noté que la sensibilité du conduit auditif externe était nettement conservée, celle des orteils paraissait légèrement diminuée. Les réflexes tendineux, anal et palpébral sont positifs. Le réflexe cornéen était négatif. On note que le globe oculaire subissait une rotation vers le bas. D'autre part, on note du nystagmus horizontal. 2 h. 2 Après l'injection, l'animal a une température de 36°2. 24 nov., il était réveillé et bien portant.	Survie
E.XXIV 0,09	2300	23 Novembre 1931 Injection à 15 h. L'animal est en C. avant la fin de l'injection. 4' 36 respirations par minute. 40' T. 37°9. On note de l'érection. 80' 16 respirations par minute. 24 nov. 1931, à 10 h., l'animal est encore en état de coma barbiturique. Mort le 5 déc. 1931.	Survie 12 jours
E.XXV 0,10	2050	17 Février 1931 Aussitôt, position B. Vaso-dilatation. Nystagmus bilatéral. Respirations : 70 par minute. 2' Position C. Nystagmus continue. Tremblement des membres antérieurs.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
		5' Repos absolu. Résolution musculaire complète. 15' Toujours nystagmus, réflexes cornéens atténués, réflexes rotulien, anal, normaux. T. 38°8. 20' Nystagmus très affaibli. Respiration : 34. 35' T. 37°8. 24 h. Est encore en position B.	Survie
E. XXVI 0,10	2350	23 Novembre 1931 Injection à 15 h. 10. Après l'injection, l'animal est en B. 3'30'' Animal en C. La sensibilité du conduit auditif externe persiste. Tous les réflexes sont positifs. 30' T. 38°1, érection. 1 h. 11 : 20 respirations par minute. 24 nov. 1931, 10 h., animal encore en état de coma barbiturique. Mort le 5 décembre.	Survie 12 j.
E. XXVII 0,10	2050	9 Décembre 1931 Décubitus latéral immédiat. En position A le 10, à 17 h. 30. Durée de l'action 30 h. Le 18, pèse 2 k.	Survie au moins 10 jours
E. XXVIII 0,11	1900	9 Décembre 1931 Durée de l'action : 23 heures. Le 18, pèse 1670 g.	Survie au moins 10 jours
E. XXIX 0,12	2130	18 Février 1931 Aussitôt position C. La sensibilité persiste. Réflexes cornéens très diminués, ainsi que les réflexes anal et rotulien, difficiles à percevoir.	Mort dans les 15 heures

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. XXX 0,12	2100	<i>9 Décembre 1931</i> Immédiatement après l'injection : nystagmus, exophtalmie. Mort le 9 à 15 h. 45. Survie 2 h. 10	Mort
E. XXXI 0,15	1900	<i>18 Février 1931</i> Position C. immédiate. Réflexes cornéens et anal abolis, rotulien diminué. 20' Les réflexes rotuliens et anal sont très légèrement positifs. Animal mort dans la nuit.	Mort

TABLEAU 2.

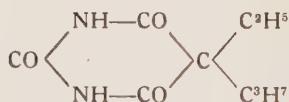
Lecture résumée des Protocoles expérimentaux N^{os} XIV à XXXI.

DATE	Dose en centgr. par kg.	A C T I O N				
		Temps en minutes	Position	Durée en minutes	Réveil	Fin
15.2.31	2	2	A.			Survie
16.2.31	4	0	A.	1		
		1	B.	1 h.		Survie
23.11.31	4	4	A.	4		
		8	B.	2 h. 37		Survie
		2 h. 45	A.		3 h. env.	
16.2.31	5	1/2	A.	6 1/2		
		7	B.	8	tardif	Survie
		15	C.	∞		
23.11.31	5	1/2	A.	1/2		
		1	B.	9	tardif	Survie
		10	C.	6 h.		
23.11.31	6	1	B.	8		Survie
		9	C.	plus de 7h.	tardif	11 j.
17.11.31	6	0	A.	6		
		6	B.	3	tardif	Survie
		9	C.	Plusieurs h.		6 j.
17.2.31	7	0	B.	4		
		4	C.	Plus de 8 h.	tardif	Survie
23.11.31	7	0	B.	3		
		3	C.	Plus de 7h.	tardif	Survie
23.11.31	8	0	B.	2		
		2	C.	Tr. longue durée	tardif	Survie
23.11.31	9	0	C.	Tr. longue durée	tardif	Survie
						12 j.
23.11.31	10	30"	B.	3		Survie
		3'30	C.	Tr. l. durée		
17.2.31	10	0	B.	2		Survie
		2	C.	Tr. l. durée		
9.12.31	10	0	C.	Tr. longue durée	Dans la 31 ^e h.	Survie 10 j.
9.12.31	11	0	C.	23 h.	tardif	Survie
18.2.31	12	0	C.	Tr. longue durée	tardif	Mort à la 15 ^e h.
9.12.31	12	0	C.	2 h. 10	tardif	Mort en 2 h. 10
18..2.31	15	0	C.	Tr. longue durée	tardif	Mort d. les 15 h.

§ 2 — ÉTUDE DES DÉRIVÉS A 2 ALCOYLES DIFFÉRENTS

A. — RECHERCHES SUR LA TOXICITÉ ET L'ACTIVITÉ DE L'ACIDE ÉTHYL-ISOPROPYL-BARBITURIQUE

(Ipral)



L'acide éthyl-isopropylbarbiturique a été étudié, du point de vue pharmacologique par JACKSON (22) en 1922 et des points de vue pharmacologique et clinique par JACKSON D. E. et LURIE L. A. (23). D. E. JACKSON avait conclu de ses études chez le chien à l'activité hypnotique de ce composé. Ce dernier a été introduit dans le commerce sous forme de sel de calcium, sous le nom d'Ipral. Dans nos recherches, nous avons utilisé le sel de calcium, on en libérait l'acide éthyl-isopropylbarbiturique et la solution était faite comme d'habitude sous forme de sel de sodium.

Le pH de la solution employée était : pH = 10,7.

(22) JACKSON D. E. — *J. Lab. et Clin. Méd.*, 1922, Octobre, pp. 23-32.

(23) JACKSON D. E. et LURIE L. A. — *J. Lab. et Clin. Méd.*, 1925, Novembre, pp. 116-122.

PROTOCOLES CONCERNANT LES EXPÉRIENCES SUR L'ACIDE ETHYL-ISOPROPYL-BARBITURIQUE.

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. XXXII 0,06	2000	<i>18 Décembre 1931</i> Injecté à 15 h. 17. T. 39°5. 15 h. 18. En position A. 15 h. 19. En B. Retour en A. à 15 h. 22. 15 h. 32 Est en B. On le place en C., il reste en demi C., la tête est légèrement levée, la résolution musculaire est incomplète. Respiration : 40 par minute. Les réflexes cornéens sont un peu ralentis, les rotuliens sont normaux, la sensibilité des orteils est normale. 15 h. 44 L'attitude C n'est pas encore absolue. On note quelques mouvements de la tête et du nystagmus. L'animal est calme. 15 h. 57 En C.. nettement. 16 h. 20 L'animal tend vers la position B. 16 h. 45 Il est encore, dans cette attitude, sa tempér. est de 36°6. 17 h. 10 On considère l'animal comme remis, toutefois il conserve une démarche ataxique. Le 31 déc., l'animal pèse 1200.	Survie
E. XXXIII 0,07	2120	<i>18 Décembre 1931</i> Injecté à 15 h. 32. T. 39°9. 15 h. 35 Animal en position A. On a noté de l'agitation après l'injection. 15 h. 40 <i>Ne tombe pas spontanément en C. mais, placé dans cette attitude, il y reste.</i> Toutefois, la tête n'est pas franchement appliquée sur le sol.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	O B S E R V A T I O N S	Termi- naison
E. XXXIV 0,075	2050	15 h. 41 Le réflexe cornéen est positif, les rotuliens semblent exaltés. La sensibilité du conduit auditif externe est exaltée nettement. Le réflexe anal est positif. La sensibilité des orteils à la pression n'est pas diminuée. 15 h. 43 Nystagmus. 15 h. 45 Pas encore l'attitude C absolue. La résolution musculaire n'est pas complète. 15 h. 57 En C. mais pas la position C. intégrale, quelques mouvements d'équilibration de la tête. 16 h. 45 T. 37°8. Animal dans la même attitude C. 17 h. Toujours en C. 17 h. 25 T. 37°5. 17 h. 45 Même état. Le 21 décembre, l'animal pèse 1 k. 950.	Survie
		<i>1^{er} Février 1932</i> Injection à 15 h. 37. T. 39°6. 15 h. 38 Position B. Polypnée. 7' Position C. 10' Examen des réflexes. Cornéens, rotuliens, anal, positifs. Sensibilité du conduit auditif externe exagérée. Nombre de respirations 42. 20' Fréquence respiratoire : 35. Réflexes, cornéens, rotuliens et anal diminués, mais positifs. La sensibilité du pavillon de l'oreille est extrême. La moindre excitation provoque une forte réaction. 30' T. 37°2.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. XXXV 0,09		40' Fréquence respiratoire : 32. 2 h. Animal retour en position B. 2 h. 15 En A. Poids le 4 février : 1870 g. <i>18 Décembre 1931</i> Injecté à 15 h. 39. T. 39°6. 15 h. 40 L'animal est en A. 15 h. 43 Placé dans l'attitude C., s'y maintient. La résolution musculaire est presque complète. 15 h. 51 L'examen des réflexes donne les résultats suivants : R. cornéen ralenti et très diminué, R. rotuliens ralentis, sensibilité du conduit auditif externe diminuée ; sensibilité des orteils très atténuée. 15 h. 51 L'animal est nettement en C. La tête repose sur le sol, sur son côté droit. 16 h. 21 Respiration : 24. 16 h. 40 L'animal paraît remis. 16 h. 48 T. : 38°. 17 h. 25 L'animal est retombé en C. Les réflexes cornéens sont toujours diminués, ainsi que les réflexes rotuliens. La sensibilité des orteils persiste, légèrement atténuée. Le 21 déc. l'animal pèse 1900 g. Le 31 déc. il pèse 2050 g.	Survie Survie
E. XXXVI 0,11	1950	<i>29 Décembre 1931</i> Chute immédiate en C. Cette situation dure longtemps. L'animal ayant été injecté vers 17 h. 30, le 29; on le considère comme réveillé le 30 décembre. à 10 h. 1/4, soit environ 16 h. 1/2 après son injection. Le 5 janv. 1932, l'animal pèse 1830 g.	Survie

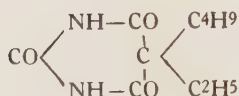
Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. XXXVII 0,12	1800	<i>29 Décembre 1931</i> Immédiatement en C. Tous les réflexes sont extrêmement diminués mais on ne peut pas parler d'anesthésie. L'animal est encore en position C. le 30 à 10 h. 1/4. Il entre en position A. à 11 h. 1/2, le 30. Le 31, il pèse 1700 g. Vivant le 5 janvier.	Survie
E. XXXVIII 0,13	1850	<i>29 Décembre 1931</i> Immédiatement en C. Anesthésie cornéenne absolue. Les réflexes rotuliens paraissent exagérés. Cet animal est en position A., seulement le 30 déc. à 15 h. 30, soit 22 h. après l'injection. Le 5 janvier, il pèse 1780 g.	Survie
E. XXXIX 0,14	2000	<i>29 Décembre 1931</i> Position C. Anesthésie cornéenne absolue, réflexes rotuliens très positifs. Est encore en position C., le 30 à 10 h. 1/4. A 16 h. 15, le même jour, l'animal qui vient de mourir pèse 1850 g. Survie 22 h. 45.	Mort

TABLEAU 3.

Lecture résumée des Protocoles expérimentaux Nos XXXII à XXXIX

DATE	Dose en centgr. par kg	A C T I O N				
		Temps en minutes	Position	Durée en minutes	Réveil	Fin
18.12.31	6	1	A.	1	Dans la 2 ^e h.	Survie
		2	B.	13		
		15	B.→C.	25		
		40	C.	23		
		63	B. N.	25		
18.12.31	7	3	A.	3	Plus de 2 h.	Survie
		6	C.→B.→C.	17		
		23	C.	66		
1.2.32	7,5	1	B.	6	2 h. 30	Survie
		7	C.	113		
		120	B.	15		
		135	A.			
18.12.31	9	1	A.	3	tardif	Survie
		4	B.→C.	8		
		12	C.	Plus de 2 h.		
29.12.31	11	½	C.	Plus de 12 h.	16 h. 30	Survie
29.12.31	12	½	C.	16 h. 30	18	Survie
29.12.31	13	½	C.		22 h.	Survie
29.12.31	14	½	C.	Plus de 24h.		Mort

B. — RECHERCHES SUR LA TOXICITÉ ET L'ACTIVITÉ DE L'ACIDE
BUTYL-ÉTHYL-BARBITURIQUE
(Sonéryl)



FISCHER (24) ne s'était pas contenté d'étudier les dialcoyl-malonylurées symétriquement substituées. Il avait également préparé et fait étudier les 3 premiers termes de la série des éthylalcoylmalonylurées, dans laquelle la substitution est dissymétrique. L'ipral étudié précédemment, avait donc été préparé par FISCHER, ainsi que la méthyléthylmalonylurée.

C'est TIFFENEAU qui a préparé et étudié les termes les plus intéressants de la série en question, c'est-à-dire :

La butyléthylmalonylurée (Sonéryl).

L'isobutyléthylmalonylurée.

L'isoamyléthylmalonylurée (Amytal).

La nonyléthylmalonylurée.

L'heptyléthylmalonylurée.

Ce dernier dérivé a été préparé par un élève du Professeur TIFFENEAU, Mr. SOMMAIRE.

Les études pharmacologiques ont démontré aux professeurs CARNOT et TIFFENEAU (25) que la butyl-éthyl-malonylurée, présentait des caractères d'activité et de toxicité, la rendant particulièrement intéressante.

(24) FISCHER et VON MEHRING. — *Therap. Monatshefte*, vol. 44, 1903.

(25) P. CARNOT et M. TIFFENEAU. — *C. R. Acad. Sc.*, vol. 175, 1922, p. 241.

Chez le chien, CARNOT et TIFFENEAU ont étudié le pouvoir hypnotique de la butyléthylmalonylurée (Sonéryl) par voies veineuse, sous-cutanée et gastrique. Ils ont observé que la dose de 0,035, par voie veineuse, provoque un sommeil rapide et profond. Chez le même animal, ils n'ont pas observé d'action cardiaque ou respiratoire avec les doses de 0,01 à 0,02 par kilog et par voie veineuse, mais la pression sanguine est abaissée.

Avec les souris maintenues à 30° C, par voie sous-cutanée, la dose mortelle serait de 0,18 à 0,20 par kilogramme (26 et 27).

On trouvera ci-dessous le détail de nos expériences sur le lapin. Le pH de la solution employée, solution à 2 %, était égal à 10,96.

(26) M. TIFFENEAU et F. LAYRAUD. — *Bul. Sc. Pharm.*, N° 3, Mars 1924, p.130.

(27) SIMON PIETRI. — *Thèse Méd.*, Paris, 1923.

**PROTOCOLES CONCERNANT LES EXPÉRIENCES FAITES
AVEC L'ACIDE ÉTHYL-BUTYL-BARBITURIQUE**

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. XL 0,02	2100	<i>23 Février 1931</i> 1' Position A. 10' Tendance à B. 35' Retour à la posture normale.	Survie
E. XLI 0,03	2220	<i>26 Octobre 1931</i> Injection à 16 h. 4. T. : 39°3. 16 h. 5 Prend position A. L'animal est très sensible. Après excitation de la queue, il fait quelques mouvements et tombe en B. à 16 h. 8. 16 h. 12 La tête tend à tomber sur le sol. Toutefois, les réflexes d'attitude ne sont pas supprimés. A ce moment le réflexe cornéen est atténué, les réflexes rotuliens sont positifs, ainsi que le réflexe anal et le réflexe palpébral. La sensibilité du conduit auditif externe est positive, celle des orteils également. 16 h. 23 Nombre de respirations : 36, l'amplitude est diminuée. 16 h. 30 L'animal est nettement en C. 16 h. 51 Même position. 16 h. 56 La prise de température provoque le réveil et l'animal se place en position B. 17 h. 10 L'animal est en A. Il ne bouge pas. Si on le contraint au déplacement, les mouvements sont ataxiques.	Survie
E. XLII 0,03	2200	<i>23 Février 1931</i> Aussitôt l'injection finie, l'animal entre en position B.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	O B S E R V A T I O N S	Termi- naison
E. XLIII 0,035	2420	1' Respiration : 52. 5' Réflexes de posture très affaiblis. 10' Position C. A ce moment, le réflexe cornéen est positif, le réflexe anal également, les réflexes rotuliens droit et gauche paraissent excités, surtout à droite. 20' T. 37°8. Respiration : 26. 1 h. 15 Retour à la position B. L'animal a la tête bien dressée, il est nettement réveillé.	Survie
		26 Octobre 1931 Injection à 16 h. 11. T. : 39°6. 16 h. 17 En B. 16 h. 18 Tendance à C. Pas de résolution musculaire. Le réflexe cornéen est atténué et tous les autres sont positifs. 16 h. 21 L'animal est en C. 16 h. 22 Respiration courte, 40 par minute. La sensibilité du conduit auditif externe est très positive. 16 h. 51 Même position, 16 h. 55 Tremblement. T. : 38°4. Le globe oculaire est projeté vers l'orbite inférieure. 17 h. 15 Faible tendance à la position B. 17 h. 27 Même position en C. Notre prise de température ne détermine pas de changement de celle-ci. T. : 38°4. L'animal présente du tremblement fibrillaire. 17 h. 35 L'animal placé en B, reste en B. 17 h. 40 L'animal se met spontanément en A.	Survie

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. XLIV 0,035	2250	<i>23 Octobre 1931</i> Injection à 16 h. 35. T. : 39°6. 5' Respiration : 46. 10' Position C. 15' Respiration : 39. 25' T. 37°. Respiration : 23. Réflexes cornéens positifs, mais atténués. Réflexes de la sensibilité du conduit auditif externe, positifs. Réflexes rotuliens plutôt exagérés. 45' T. 37°4. 50' Respiration : 36. 60' Animal toujours en résolution musculaire. 80' Tendance position B.	Survie
E. XLV 0,04	1920	<i>23 Février 1931</i> T. 39°6. Immédiatement position A. 2' Position B. 5' Position C. 10' T. 39°1 ; respiration : 38. Ré- flexe cornéen positif. Réflexe rotulien droit exagéré, ré- flexe rotuliengauche normal. Etat de narcose calme. 35' T. 37°8. Respiration : 32. 1 h. 30 Retour à la position B. 2 h. Réveil complet. Lapin normal.	Survie
E. XLVI 0,04	2100	<i>22 Octobre 1931</i> Injection à 15 h. 36. Après 2' position B. 6' Position C; T.: 39°. Tous les ré- flexes sont positifs, la sensi- bilité est grande. 100' Revenu en position A. 130' Encore en atonie musculaire. T. : 37°1.	Survie

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. XLVII 0,05	2100	<i>20 Février 1931</i> Aussitôt, position C. T. : 39°4. 5' Tous les réflexes positifs. R. 18, sensibilité conservée. 15' T. : 38°4. L'excitation de la patte gauche postérieure, provoque l'extension de la patte droite, sans mouvement de la patte gauche. L'excitation de la patte droite postérieure, provoque des réflexes moteurs des deux côtés. L'excitation de la patte antérieure gauche provoque un mouvement de la tête et un réflexe moteur très important de cette même patte, sans mouvement de la tête. En résumé, l'animal semble plus sensible à droite qu'à gauche. 1 h. T. : 36°2. 1 h. 30 T. : 35 : 35°8 ; R : 26.	
E. XLVIII 0,07	2000	<i>20 Février 1931</i> Aussitôt après l'injection, position C. 5' Respiration : 34. 10' Réflexes tendineux positifs, réflexe cornéen presque aboli. 20' Respiration : 15. 35' T. 38°2. Réflexe cornéen positif.	Survie
E. XLIX 0,08	1850	50' Respiration : 26. <i>21 Février 1931</i> T. : 39°2. Position C. immédiate. Cœur très faible. Respiration à peine sensible. 5' Reprise du cœur. Respir. : 25. 10' Réflexe rotulien droit positif, mais très atténué. A gauche,	Survie

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. L 0,08	2250	même réflexe aboli. Réflexes cornéens à droite et à gauche très diminués, presque abolis. 45' T. : 35°6 ; respiration : 13. 1 h. La sensibilité de l'extrémité des membres antérieurs et postérieurs est à peu près nulle, surtout à gauche.	Mort en 4 j.
		26 Octobre 1931 Injection à 16 h. 39. Résolution musculaire absolue. 16 h. 43 Les réflexes sont toujours négatifs, sauf les réflexes rotuliens qui restent nettement perceptibles. 16 h. 47 ; 32 respirations par minute. 17 h. 7 ; 20 respirations. 17 h. 15 L'animal, toujours en résolution, est placé dans sa cage. Le lendemain, il est réveillé. Son poids est : 2200 g. 30 novembre, pèse 2000 g.	
E. LI 0,09	2350	27 Octobre 1931 Injection à 15 h. 40. 1 h. 42 Les réflexes cornéens sont perceptibles, mais très atténués. Les réflexes sensitifs du conduit auditif externe peuvent être obtenus si l'on insiste. Le réflexe anal et la réaction de sensibilité des orteils sont négatifs. Les réflexes rotuliens, droit et gauche, sont positifs. 15 h. 46 Respiration : 32 ; T. 38°6. Le globe oculaire tourné en bas et la pupille est en partie cachée sous l'orbite inférieure. 16 h. 7 Respiration : 24 ; T. : 37°6.	Survie

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	O B S E R V A T I O N S	Termi- naison
E. LII 0,10	2000	17 h. 5 T. : 35°5. L'animal qui est dans le coma est placé dans sa cage. Le 28 oct., 10 h. l'animal est réveillé. Le 29 octobre, poids 2250 g. Mort le 3 novembre. <i>27 Octobre 1931</i> Injection à 16 h. 55. 16 h. 56 Les réflexes cornéens et la sensibilité du conduit auditif sont négatifs. Réflexes rotuliens positifs, réflexe anal et sensibilité des orteils, difficiles à percevoir, mais non disparus complètement. 17 h. 5; 18 respir. par minute. T. : 38°. 17 h. 30 T. : 36°6. 28 oct. à 11 h., l'animal est encore dans le coma et restera dans cet état plus de 24 h. Le 29 oct. poids : 1850 g. Mort le 3 nov., poids : 1460 gr.	Mort en 5 j. Mort après survie de 6 j.

TABLEAU 4.

Lecture résumée des Protocoles expérimentaux N^{os} XL à LII.

DATE	Dose en centgr. par kg.	A C T I O N				
		Temps en minutes	Position	Durée en minutes	Réveil	Fin
23.2.31	2	1	A.	35		Survie
23.2.31	3	1/2 10 75	B. C. B.	9 1/2 65	80	Survie
26.10.31	3	1 3 25 51 65	A. B. C. B. A.	2 22 26 14		Survie
23.10.31	3,5	10 80	C. B.	70	75 à 80	Survie
26.10.31	3,5	6 10 84 89	B. C. B. A.	4 74 5	75 à 80	Survie
23.2.31	4	1/2 2 5 90	A. B. C. B.	1 1/2 3 85	2 h.	Survie
22.10.31	4	2 6 100	B. C. A.	4 80-94		Survie
20.2.31	5	30''	C.	sup. 90'		Survie
20.2.31	7	30''	C.	sup. 2 h.		Survie
21.2.31	8	30''	C.	Tr. longue durée		Mort en 4 jours
26.10.31	8	30''	C.	Tr. longue durée		Survie
27.10.31	9	30''	C.	Tr. longue durée	tardif	Mort en 5 jours
27.10.31	10	30''	C.	Tr. longue durée	tardif	Mort en 6 j.

**ACTION D'UNE DOSE-STANDARD D'ACIDE ETHYL-BUTYL
BARBITURIQUE, SUR LA FRÉQUENCE DU VOLUME
RESPIRATOIRE DU LAPIN.**

Expériences du 21 Janvier 1932.

T e m p s	Fréquence	Volume- minute par kilog.	Amplitude d'une expiration	OBSERVATIONS
16 h.	—			Masque
16 h. 17	40	520 cc	31,2	
16 h. 25	—	—	—	Injection 0,035 de sonéryl 0 /00
— 26	36	375	25	
— 28	36	375	25	
— 34	—	333	—	
— 35	40	291	17,5	
— 36	40	281	16,8	
— 37 à 40	40	302	18,1	
— 52	—	312	—	
— 57	—	—	—	Injection 0,02 éphédrine (en tout)
— 58	48	312	15,7	
— 59	48	312	15,7	
17 h. 01	—	270	—	2 ^e inj. d'éphédrine, 0,02 en tout
— 02	44	333	18,1	
— 05	48	364	18,2	
— 12	48	375	18,7	
— 21	52	500	23	Après quelques efforts animal réveillé. Température : 37°6

LECTURE DU TABLEAU :

Action sur le volume-minute. Nous rappelons que l'action de la dose-standard ne détermine pas l'attitude C. brutalement, celle-ci s'installe dans les 10 minutes.

Nous voyons néanmoins que dans la deuxième minute qui suit l'injection, le volume-minute ramené au kilog. de poids corporel, est déjà abaissé de 28 %.

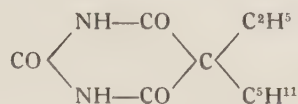
L'abaissement maximum est observé vers la 11^e minute, il est de 46 p. 100. Il se maintient au voisinage de ce taux assez longtemps, puisque 27 minutes après l'injection, il est encore déficient de 40 %.

Sous l'influence d'une première injection d'éphédrine (0,008 par kilog.), nous n'avons pas observé de réaction respiratoire sensible; une seconde injection effectuée 4 minutes après la première, a déclenché à la fois le réveil de l'animal, la reprise des mouvements respiratoires qui, 20 minutes après la seconde injection d'éphédrine, sont au taux normal.

Action sur la fréquence. — La pose du masque respiratoire, calfeutré avec de la glaise, diminue toujours la fréquence respiratoire. En se basant sur la fréquence chez l'animal masqué et avant l'injection, nous voyons que l'injection de la dose-standard a déterminé une légère diminution de la fréquence, en même temps que l'amplitude était également augmentée, en particulier à partir de la deuxième injection d'éphédrine ; la première en effet a augmenté la fréquence, mais a plutôt légèrement diminué l'amplitude expiratoire.

Volume de l'expiration. — Le volume de l'expiration a été abaissé au maximum de 42 %.

**C — RECHERCHES SUR LA TOXICITÉ ET L'ACTIVITÉ DE L'ACIDE
ÉTHYL-ISO-AMYL-BARBITURIQUE
(Amytal)**



L'acide éthyl-iso-amylbarbiturique est d'introduction relativement récente dans la thérapeutique. Ce corps a été préparé par TIFFENEAU, pour la première fois. Du point de vue industriel, c'est un composé particulièrement utilisé en Amérique, préparé par les usines Eli Lilly et Cie. De nombreux travaux tant expérimentaux que cliniques ont été effectués sur cette drogue, les efforts ont été particulièrement dirigés dans l'application de l'Amytal comme narcotique de base. Nous ne nous occuperons pas de la bibliographie clinique qui est déjà très importante, nous nous contenterons d'examiner brièvement les principaux travaux expérimentaux ayant eu pour but de fixer la toxicité et l'activité narcotique de l'acide éthyl-iso-amyl-barbiturique et de le comparer aux différents barbituriques connus.

Travaux sur la toxicité et l'activité.

H. SHONLE et A. MOMENT (28) comparant l'amytal et le véronal, injectés par voie sous-cutanée, chez le lapin, déterminent les doses minima effectives et les doses minima mortelles de ces deux barbituriques :

	Dose minima effective	Dose minima mortelle
VÉRONAL	0,15	0,25
AMYTAL	0,04	0,17

Un peu plus tard (1926), C. NIELSEN, J. A. HIGGINS et H. C. SPRUTH (29), employant une solution à 4 % du dérivé barbiturique, celle-ci étant injectée comme telle ou diluée de telle façon que chaque

(28) H. SHONLE et A. MOMENT. — *Journ. Amer. Ch. Soc.*, 1923, 14, p. 243.

(29) C. NIELSEN, J. A. HIGGINS, H. C. SPRUTH. — *The Journ. of Pharm. and Exp. Ther.*, vol. 26, 1926, p. 371.

animal (rat blanc) reçoive entre 0 cc. 5 et 0 cc. 2 de solution recherchent l'activité et la toxicité d'un assez grand nombre de barbituriques en prenant comme test d'activité la disparition du réflexe du conduit auditif externe. Nous conserverons de leurs résultats les seuls barbituriques qui nous intéressent qu'ils classent ainsi :

Par ordre de toxicité croissante: Véronal, Sonéryl, Dial, Amytal, Gardénal, Allonal.

Par ordre d'efficacité croissante : Véronal, Gardénal, Sonéryl (Néonal), Dial, Amytal et Allonal.

Par ordre de marge de sécurité croissante: Gardénal, Véronal, Allonal, Amytal, Dial, Sonéryl.

La même année, 1926, E. D. W. SWANSON et I. H. PAGE (30) donnent pour le chat les toxicités suivantes, pour l'Amytal et le Véronal:

	Toxicité par voie buccale (chat)	Toxicité par voie s/cutanée (lapin)	Toxicité par voie s/cutanée (rat)
Amytal	0,11	0,11	0,10
Véronal	0,28	0,29	0,31

Ces résultats, comme ceux des auteurs précédemment signalés, sont à rapporter au kilog d'animal. Les recherches de SWANSON et PAGE pour la toxicité par voie sous-cutanée ont été exécutées avec les sels sodiques.

Du point de vue de l'activité anesthésique, étudiée chez le lapin, l'injection étant faite par voie sous-cutanée, SWANSON et PAGE donnent pour :

Véronal.....	0.155
Amytal.....	0.045

Des travaux de NATTAN B. EDDY (31) nous retiendrons que, par voie buccale, chez le chat, le produit étant ingéré en solution

(30) Ed. W. SWANSON et I. H. PAGE. — *The Journ. of. Ph. and Exp. Th.*, 1927, vol. 31, p. 1.

(31) NATTAN B. EDDY. — *The Journ. of Ph. and Exp. Th.*, 1928, vol. 33, p. 43.

à 10 %, la toxicité des barbituriques étudiés par cet auteur, est la suivante :

Véronal	0 g.28	°/°°	
Amytal	0 g.10	»	
Ipral	0 g.14	»	(sous forme de sel de calcium)
Sonéryl	0 g.084	»	
Phanodorme	0 g.12	»	

D'après les recherches de cet auteur sur l'activité comparée de quelques barbituriques, nous pouvons retenir que, pour lui:

a) Le Phanodorme et l'Amytal sont les composés les plus actifs comme dépresseurs et hypnotiques, l'Ipral serait le moins actif du groupe.

b) Le Néonal et le Véronal seraient pratiquement semblables dans leur action (cette assertion est inexacte, d'après nos recherches).

c) Une action analgésique de quelque importance ne s'observe avec aucune de ces drogues, avec des doses inférieures ou égales à 30 % de la dose mortelle, souvent la sensibilité à la douleur serait augmentée.

d) Pour provoquer la stupeur conduisant à l'anesthésie, il faut employer 50 % de la dose toxique ; même avec 60 % de cette dose, l'insensibilité complète n'est pas obtenue avec certitude, au moins avec le phanodorme et l'amytal.

e) Avec le phanodorme et le véronal, l'auteur (32) n'a observé aucune tolérance chez le chat.

Ajoutons enfin, que pour M. EDDY, la dose anesthésique, prise par voie buccale, serait comprise, chez le chat, entre 50 et 60 milligrammes par kilog. et la dose mortelle serait de 100 milligrammes.

Dans un nouveau travail, MM. SWANSON et H. A. SHONLE (33) déterminent la toxicité de l'Amytal sodique, chez le chien.

(32) NATHAN B. EDDY. — *The Journ. of Ph. and Exp. Th.*, 1929, vol. 37, p. 261.

(33) SWANSON et H. A. SHONLE. — *The Journ. of Ph. and Exp. Th.*, 1931, vol. 41, p. 289.

Par voie buccale, la toxicité est de 0 g. 125 par kilog.

Par voie rectale, — — 0 g. 20 —

Par voie veineuse — — 0 g. 07 à 0 g. 075

Ces auteurs recommandent d'injecter lentement; nous sommes de leur avis, l'amytal de soude, injecté rapidement (en moins de 30 secondes) peut tuer à des doses très inférieures que la dose réellement toxique (0g. 04 ‰ chez le lapin et le chien).

Relativement à l'activité, SWANSON et SHONLE (34) estiment comme dose de léger sommeil, une dose comprise entre 20 et 25 % de la dose mortelle, et comme dose d'anesthésie, une dose égale à 55 % de la dose mortelle.

La même année, FITCH R. H. et E. E. Mc. CANDLESS (35) publient leurs travaux relatifs aux doses mortelles d'un certain nombre de barbituriques administrés au lapin par voie intra-péritonéale et par voie buccale. Voici leurs résultats :

Par voie intrapéritonéale :

Nembutal	0 g.065 ‰
Pernocton	0 g.075
Amytal	0 g.090
Gardénal	0 g.150
Véronal	0 g.250

Par voie buccale :

Gardénal	0 g.150
Nembutal	0 g.175
Véronal	0 g.250
Pernocton	0 g.375
Amytal	0 g.575

Parmi les travaux qui se sont plus spécialement occupés des doses de barbituriques convenant à déterminer une narcose profonde, proche de l'anesthésie générale, nous citons spécialement les travaux de BRITTON (36), qui détermine chez le chat, par voie péritonéale, la narcose profonde avec 0g. 06 d'Amytal par kilog. Cette narcose

(34) SWANSON et A. SHONLE. — *The Journ. of Ph. and Exp. Th.*, vol. 41, 1931, p. 289.

(35) FITCH R. H. et E. E. Mc CANDLESS. — *The Journ. of Ph. and Exp. Th.*, 1931, vol. 42, p. 266.

(36) S. W. BRITTON. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1925, vol. 74, p. 291.

profonde durait de 10 à 13 heures. Par ailleurs, Mc IVER, REDFIELD et BENEDICT (37) ont anesthésié les mêmes animaux par voie intrapéritonéale, avec 0 g. 05 p. 1000 d'amytal. Dans leurs belles recherches sur les dérivés barbituriques dialkylés, MM. A. W. DOX et A. M. HJORT (38) estiment que les propriétés hypnotiques les plus remarquables, parmi les barbituriques étudiés par eux, se rencontrent avec l'acide éthyl-iso-butyl-barbiturique et les acides éthyl-normal-butyl-barbiturique (sonéryl), éthyl-iso-amyl-barbiturique (Amytal) et éthyl-normal-hexyl barbiturique.

L'action anesthésique obtenue avec la dose de 0 g. 05 à 0 g. 06 par MM. BRITTON, Mc. IVER et ses collaborateurs, concorde sensiblement avec nos propres résultats pour le lapin. Par contre, la dose donnée par M. G. MULINOS (39) (0 g. 07 à 0 g. 12) chez le chat, s'en éloigne sensiblement. Les résultats de M. R. C. GARRY (40) qui injecte les chats par voie veineuse, avec de l'amytal sodique en solution à 10 %, estime que la dose de 0 g. 05 par kilog. est une bonne dose anesthésique. Ce chiffre concorde essentiellement avec le nôtre pour le lapin.

(37) Mc. IVER, REDFIELD et BENEDICT. — *Am. J. of Physiol.*, 1926, vol. 76, p. 92.

(38) A. W. DOX et A. M. HJORT. — *The Journ. of Ph. and Exp. Th.*, 1927, vol. 31, p. 455.

(39) MULINOS. — *The Journ. of Ph. and Exp. Th.*, 1928, vol. 34, p. 425.

(40) R. C. GARRY. — *The Journ. of Ph. and Exp. Th.*, 1930, vol. 39, p. 129.

PROTOCOLES CONCERNANT NOS EXPÉRIENCES SUR L'ACIDE ÉTHYL-ISO-AMYL-BARBITURIQUE.

Les solutions employées par nous étaient à 2 % ou à 1,5 %, pH, solution à 2 % = II, 49.

Les solutions étaient faites comme toujours extemporanément et employées dans la demi-heure qui suivait la préparation.

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. LIII 0,02	2030	<i>13 Mars 1931</i> 4' Position C. Réflexes cornéens positifs, rotuliens plutôt exagérés. Sensibilité périphérique conservée. 15' Coma barbiturique, tranquille, pas d'agitation. 30' Même état. 35' Retour en B. Exceptionnellement, cet animal a succombé le 4^e jour, vraisemblablement par une cause sans rapport avec le barbiturique injecté.	Mort le 4 ^e j.
E. LIV 0,02	1880	<i>13 Mars 1931</i> T. 39°4. 1' Position B. 5' Position C. 15' T. 39°1. 40' Respiration : 24. 45' T. : 38°. 50' Position B. 1 h. Réveil complet, animal normal.	Survie
E. LV 0,025	1950	<i>6 Mars 1931</i> Aussitôt position B. avec tendance à C. Polypnée qui dure environ 10 secondes. 1' Position C.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. LVI 0,025	2230	5' Réflexes de la cornée positifs, rotuliens très positifs. Agitation de la tête de temps à autre, dans le plan horizontal. 10' Toujours agitation de la tête. 15' Animal sensible au pincement. 25' Redressement de la tête. 30' Retour en B. 50' L'animal a tendance à prendre la position A.	Survie
		27 Octobre 1931 Solution à 1,5 %. Injection à 15 h. 52. 15 h. 53 Position B. L'animal reste immobile, la tête repose sur ses deux pattes antérieures. Si on écarte les pattes, la tête tombe en C. 16 h. 3. Tous les réflexes sont positifs. 16 h. 7. 24 respirations par minute. 16 h. 10. T. : 37°8. 16 h. 31. Toujours en C. Les yeux sont largement ouverts, la pupille plutôt dilatée. Les réflexes cornéens et la sensibilité du conduit auditif externe sont atténués. Après la prise des réflexes, l'animal s'agite, rampe sur le ventre, relève la tête, se met en B. 17 h. 5 T. : 37°7. Position A. Reste encore ataxique. 29 octobre, poids : 2100 g.	Survie
E. LVII 0,03	2350	27 Octobre 1931 Solution à 1,5 %. Injection à 16 h. 15. Position B. 16 h. 17 Position C. spontanément. T. : 39°1. 16 h. 18 Tous les réflexes positifs.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
		16 h. 20 Réflexe cornéen gauche atténué. 16 h. 22 Vaso-dilatation des oreilles, les yeux sont largement ouverts, la pupille est dilatée, la respiration 40 à la minute, est de faible amplitude et surtout abdominale. 16 h. 35 Réflexes toujours positifs. 16 h. 50 Position C. conservée. 17 h. 5 T. 37°5. Tremblem. fibrillaires. 17 h. 15 On touche l'animal, il se met en B, la tête étant bien dressée. 17 h. 25 Tous les réflexes d'attitude sont revenus, l'animal est en A. 17 h. 35 L'animal remue. T. : 37°7. 29 octobre, poids : 2 k. 250.	Survie
E. LVIII 0,04	2200	9 Mars 1931 Position C. immédiate et polypnée de quelques secondes. 5' Respiration : 36, réflexes normaux. 30' Respiration : 31. Position C. plus d'une heure.	Survie
E. LIX 0,04	1850	9 Mars 1931 Immédiatement, position C. 15' Respiration : 8. Les réflexes cornéens et rotuliens sont abolis. 45' Les réflexes rotuliens sont encore diminués mais positifs. 2 h. Même position, même état des réflexes.	Mort en 12h.
E. LX 0,04	2315	15 Octobre 1931 Solution à 1,5 %. Immédiatement, position C. 1' 35 respirations. Réflexes rotuliens positifs.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. LXI 0,045		3' Réflexes cornéens très affaiblis. Dilatation pupillaire, léger nystagmus. Réflexes palpé- braux positifs.	
		11' Mouvements cloniques des pattes antérieures. T.: 38°7. La sensibilité au pincement des orteils n'est pas tout à fait disparue.	
		46' Respiration : 28. T. 37°6.	
		86' T. 36°8.	
		2 h. Animal toujours calme, sans mouvement.	
		3 h. 35 Animal sur ses quatre pattes, conserve de la paralysie du train postérieur. Durée de l'action 3 h. 35.	
		17 octobre 1931, poids : 2500 g.	Survie
E. LXII 0,05	2500	10 Mars 1931 Position C. immédiate, polypnée de 20 secondes, puis ralentissement graduel de la respiration.	Mort en 48 h.
		5' Réflexes cornéens positifs, ro- tuliens paraissent affaiblis. Coma barbiturique calme.	
E. LXIII 0,05	1940	10 Mars 1931 Mort très rapide (<i>injection trop rapide</i>).	Mort
		15 Octobre 1931 Solution 1,5 %.	
		1' Position C., réflexes cornéens abolis, rotuliens positifs. Sensibilité des orteils.	
		3 h. Animal en A. Train postérieur complètement paralysé. T.: 36°6.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. LXIV 0,05	2200	3 h. $\frac{1}{2}$ Animal encore très affaibli, tremblements fibrillaires généralisés. Durée de l'action environ 4 h. $\frac{1}{2}$. 17 Octobre, poids 1800 gr.	Survie
		15 Octobre 1931 Immédiatement C. Aussitôt l'injection, l'animal entre en apnée. Légère excitation thoracique fait reprendre la respiration. 2' Respiration : 28. Réflexes C et A. négatifs, réflexes rotuliens positifs. 17 Octobre, poids 2120.	Survie
E. LXV 0,055	2200	19 Novembre 1931 Injection à 16 h. 50 (solution à 1,5 %). T. au moment de l'injection : 39°6. Aussitôt après l'injection, position C. 2' Réflexes cornéens négatifs, réflexe anal négatif, réflexes rotuliens positifs, sensibilité du conduit auditif externe positive. 4' Réflexes cornéens très diminués. T. 38°8. 30' R. : 24. 45' Lapin très calme, l'état du cœur qui était faible est meilleur, l'amplitude de la respiration reste bonne. 20 novembre, animal réveillé. 23 novembre, poids : 2150. 26 nov., trouvé mort le matin.	Survie 6 j.
E. LXVI 0,06	2335	15 Octobre 1931 Solution à 1,5 %. Immédiatement, chute en C., tous réflexes abolis, sauf R. rotuliens qui restent très nets. L'animal meurt en 10 minutes par arrêt respiratoire.	Mort

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Termi- naison
E. LXVII 0,06	2000	27 Octobre 1931 Solution à 1,5 %. Injection à 15 h. 58. La sensibilité disparaît, tous les réflexes sont négatifs, sauf les réflexes rotuliens. 16 h. 2 L'œil est légèrement ouvert, légère exophtalmie. 16 h. 11 T. : 38°7. 17 h. 5 T.: 35°7. Le 28 oct., à 11 h. l'animal est réveillé. Le 29 oct., poids 1820 g. Le 2 nov., est trouvé mort, poids : 1450 g.	Mort survie de 5 j.
E.LXVIII 0,06	2100	10 Mars 1931 Mort en 1' 20'' (injection trop rapide)	Mort
E. LXIX 0,06	1880	23 Février 1932 Solution à 2 %. Injection à la vitesse de 6 cc. par minute. Pas de période d'apnée, pas de nystagmus, respiration très ralentie. 5' Réflexe du conduit auditif externe négatif, réflexe cornéen presque négatif, réflexe rotulien très diminué. Poids le 26, 1770, poids le 29, 1780.	Survie
E. LXX 0,065	2000	25 Février 1932 Mêmes conditions d'injection. Animal mort une minute après l'injection.	Mort
E. LXXI 0,07		23 Février 1932 2 animaux pesant respectivement 1940 et 1990 sont injectés à 0,07 par kilog. Vitesse d'injection 7 cc. par minute. Mort immédiate.	Mort
E. LXXII 0,07	2210	30 Octobre 1931 Solution à 1,5 %. Injection à 15 h. 15. Tout de suite après l'injection, l'animal est en résolution musculaire complète, il meurt par asphyxie en moins d'une minute.	Mort

TABLEAU 5

Lecture résumée des Protocoles expérimentaux N^{os} LIII à LXXII.

DATE	Dose en centgr. par kg.	A C T I O N				
		Temps en minutes	Position	Durée en minutes	Réveil	Fin
13.3.31	2	4 35	C. B.	31	40'-45'	Mort 4 ^e j.
13.3.31	2	1 5 50	B. C. B.	4 45 10	1 h. Le ré- veil se fait sans passer par A.	Survie
6.3.31	2,5	1/2 1 30 50	B. C. B. A.	1/2 29 20 10	Etat nor- mal 1 h.	Survie
27.10.31	2,5	1 4 39 63	B. C. B. A.	3 35 24	Réveil rapide	Survie
27.10.31	3	1/2 2 60 70	B. C. B. A.	1 1/2 58 10	80'	Survie
9.3.31	4	1/2	C.	plus d'1 h.		Survie
9.3.31	4	1/2	C.	plus de 2 h.		Mort en 12 h.
15.11.31	4	1/2	C.	90'		Survie
10.3.31	4,5	1/2	C.	plus de 2 h.	tardif	Mort en 48 h.
10.3.31	5	—	—	—	—	Mort en 20 sec.

DATE	Dose en centgr. par kg.	A C T I O N				
		Temps en minutes	Position	Durée en minutes	Réveil	Fin
15.10.31	5	1 3 h.	C. A.	3 h. 1 h. $\frac{1}{2}$	4 h. $\frac{1}{2}$	Survie
15.10.31	5,5	0	C.	Plus de 2 h.	Tardif	Survie
19.11.31	5,5	0	C.	plus de 2 h.		Survie 6 jours
10.3.31	6	—	—	—	—	Mort en 20 sec.
15.10.31	6	—	—	—	—	Mort en 10 min.
27.10.31	6	—	—	—	—	Mort en 5 jours
23.2.32	6	—	—	—	—	Survie
25.2.32	6,5	—	—	—	—	Mort
30.10.31	7	—	—	—	—	Mort en 1 min.
23.2.32	7	—	—	—	—	Mort
23.2.32	7	—	—	—	—	Mort

ACTION D'UNE DOSE PRÉ-STANDARD D'AMYTAL SUR LA RESPIRATION.

Dans cette expérience, au lieu de prendre la dose de 0,03, qui, ainsi qu'il ressort du tableau précédent, est la dose déterminant l'attitude C. dans les conditions que nous avons indiquées, nous avons employé la dose de 0,025, légèrement inférieure.

Expérience du 22 Janvier 1932.

T e m p s	Fréquence par minute	Volume- minute par kilog.	Amplitude d'une expiration	- OBSERVATIONS
26 h. 06 20' après avoir été fixé.	52	606	21,8	Injection 0,025 d'Amytal par kg. Injection lente par v. veineuse.
16 h. 15	52	581	21,1	
16 h. 18	—	—	—	
— 19	—	426,6	—	
— 20	40	515	24,1	Quelque agitation.
— 25	36	390,9	20,47	Animal très calme.
— 32	32	339	23 cc	— —
— 37	34	320	17,6	— —
— 43	34	320	17,6	Quelques mouvements
— 45	40	480	25 cc	— —
— 55	36	333	17,6	— —
17 h. 05	—	—	—	Injection 0,04 caféine en solution à 2 %.
— 06	—	400	—	
— 07	36	347	18 cc	Injection intraveineuse simultanée de 0,02 caféine + 0,01 éphé- drine gauche.
— 10	—	400	—	
— 11	—	320	—	
— 12	—	320	—	
— 18	40	386	18,1	
— 22	40	382	17,7	On détache l'animal de l'appareil et on en- lève le masque.
— 28	36	—	—	

LECTURE DU TABLEAU :

Action sur le volume-minute. — La dépression respiratoire apparaît dans la minute qui suit l'injection, elle est de 27 %.

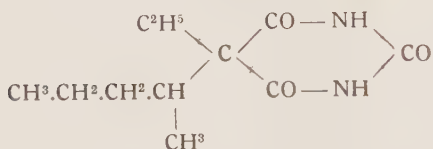
Dans cette expérience, la première dépression respiratoire a été suivie de quelques mouvements d'agitation qui ont provoqué une légère augmentation du volume-minute, mais peu à peu, l'animal redevenant calme, la dépression s'accroît, elle atteint son maximum 25 minutes après l'injection, elle est à ce moment là de 47 %. Le volume minute reste extrêmement faible pendant longtemps et des injections successives de caféine ne le modifient pas sensiblement.

Action sur la fréquence. — La fréquence a été déprimée à son maximum, 13 minutes après l'injection ; cette dépression est de 40 %.

D'autre part, l'*amplitude* d'une expiration est passée du maximum 21 cc. 8 avant l'injection au minimum 17 cc. 6, 18 minutes après l'injection, c'est-à-dire qu'elle a subi une dépression de 18-20 % au point culminant de l'action dépressive.

D. — RECHERCHES SUR LA TOXICITÉ ET L'ACTIVITÉ DE L'ACIDE
MÉTHO-1-BUTYL-ÉTHYLBARBITURIQUE

(Nembutal - Pentobarbital)



L'acide métho-butyl-éthylbarbiturique a été introduit récemment dans la thérapeutique par les laboratoires Abbott, de Chicago. Normalement, nous aurions dû étudier ce corps après le Sonéryl, dont il ne diffère que dans le remplacement d'un H. du radical butyl par le groupement CH^3 en position 1.

Dans la bibliographie qui précède notre étude sur l'Amytal, nous avons signalé que MM. FITCH et CANDLESS ont donné pour la toxicité de ce composé la dose de 0 g. 065, par voie intra-péritonéale, chez le lapin. Les mêmes auteurs ont étudié ce composé (41) d'une façon plus approfondie, mais nous n'avons pas pu nous procurer ce travail. Par la voie veineuse, nos résultats sont inférieurs à ceux des auteurs précédents. Le seul lapin que nous ayons vu survivre plusieurs jours à la dose de 0,04, a présenté des phénomènes de paraplégie qui ont précédé la mort de quelques jours.

On a surtout fait avec ce corps des études d'ordre médical; c'est ainsi que Mr. MAGILL (42) qui s'est servi de ce barbiturique comme hypnotique de base, a opéré 262 malades de l'âge de 3 à 80 ans pour lesquels l'anesthésie était complétée par le Protoxyde d'azote ou l'éther. Lorsque l'injection de ce médicament était faite par voie veineuse, son injection était précédée d'Atropine (1/100

(41) *Journal Lab. Clin. Med.*, 16, pp. 156-1063.

(42) MAGILL. — *The Lancet*, 10 janvier 1931, p. 74.

de grain) et de morphine ($1/6$ à $1/4$ de grain, chez les adultes). On a donné ce corps également par la bouche et par le rectum, il possède un effet sédatif. Après son administration, on a signalé des phénomènes d'amnésie. Par voie veineuse, l'injection est faite 10 minutes avant l'intervention. La dose nécessaire est comprise entre 3 grains et 7 grains $\frac{1}{2}$, c'est-à-dire entre 0 g. 20 et 0 g. 45 environ. Lorsque l'individu est en état de sommeil, sa respiration diminue d'amplitude, mais on ne note pas de chute de pression (Voyez aussi 43 et 44).

Dans tous les cas et surtout avec la dose toxique (0.04), l'injection doit être poussée très lentement ; la dilution sera au plus à la concentration de 1,5 %.

(43) TATUM et WATERS. — *Ann. Jal of Surgery.*, Juillet 1930.

(44) LUNDY. — *The Journ. of Anesthesia and Analgesia.*, Août-Sept. 1930.

PROTOCOLES CONCERNANT LES EXPÉRIENCES SUR L'ACIDE MÉTHO-1-BUTYL-ÉTHYLBARBITURIQUE.

Dans ces recherches, la solution employée a été à 2, 1, 5 et 1%.
Le pH de la solution à 2% était égal à 11,40.

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Termi- nation
E. LXXIII 0,01	1850	8 Juillet 1931 T. 39°4. 1' Position B. 3' Respiration : 52. 7' Position C. T.: 38°4. Les réflexes ont toujours été positifs. 45' Respiration : 32. 55' Animal complètement réveillé.	Survie
E. LXXIV 0,0125	2000	17 Juillet 1931 La solution a été diluée à 0,50 % 5' Position C. 10' Respiration : 40. 30' Coma barbiturique calme. Ré- flexes positifs. 50' Position B.	Survie
E. XXLV 0,015	1970	15 Septembre 1931 Solution à 1,50 %. T. : 39°6. Immédiatement, l'animal tombe en B. 1' Respiration : 40. Réflexes cor- néens positifs, mais affaiblis. 3' Animal en C. Respiration : 32. 10' Réflexes cornéens affaiblis. R. rotuliens diminués également. Pupilles légèrement dilatées. 30' Même état des réflexes. 38' Ebauche de redressement de la tête. 39' Position B. 41' Rechute en C.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
		49' T. 37°7. Respiration : 26 par minute. La prise de température excite l'animal et le réveille. Placé sur le sol, il retombe en B. 57' Animal en A. 64' Considéré comme remis, se mobilise en démarche légèrement ataxique. 1 h. 14. 69 respirations par minute. Tremblements fibrillaires.	Survie
E. LXXVI 0,015	1900	30 Octobre 1931 Solution à 1%. Injection à 15 h. 24. 15 h. 26 Décubitus latéral complet. Position C. Tous les réflexes : cornéens, rotuliens, palpébral, anal, sont positifs. La sensibilité du conduit auditif externe est également positive, ainsi que la sensibilité des orteils. 15 h. 30 Sensibilité du conduit auditif externe. 16 h. 4 Animal toujours en C. 16 h. 12 32 respirations par minute. 16 h. 18 Se met en position B spontanément; la tête en posit. droite. 16 h. 25 Position A. ; animal normal, sauf un peu de parésie. 17 h. 30 T. : 38°2.	
E. LXXVII 0,0175	2200	2 Février 1932 : T. : 39°7. Injection à 15 h. 45, sol. à 1,5 %. 15 h. 46 Animal en C. Examen des réflexes : cornéen positif, rotuliens et sensibilité auriculaire paraissent exagérés.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
		15' Fréquence respiratoire : 38. 30' » » 41. 30' T. : 38°9. 1 h. Animal en position C, T. : 38°2. Réflexe cornéen normal. En vérifiant les réflexes rotuliens l'animal se met en position A., puis en B. 1 h. 7 Animal pratiquement réveillé, en A.	Survie
E. LXXVIII 0,02	2100	7 Juillet 1931 Position C. immédiate. Conservation des réflexes, mais ceux-ci sont légèrement affaiblis.	Survie
E. LXXIX 0,025	1900	7 Juillet 1931 Position C. immédiate. Réflexes cornéens négatifs, rotuliens positifs. Coma barbiturique calme. 20' Réflexes cornéens positifs.	Survie
E. LXXX 0,03	2050	8 Juillet 1931 Position C. immédiate. Résolution musculaire complète. Cœur d'abord très petit, puis il se renforce. 5' Réflexes cornéens négatifs, rotuliens positifs. 20' Réflexes cornéens positifs.	Survie
E. LXXXI 0,03	2050	15 Septembre 1931 Immédiatement, position C. Exophtalmie. Les yeux sont brillants, humides. Anesthésie cornéenne incomplète si l'on procède à une forte excitation. 7' 26 respirations. 19' 10 respirations. 20' Réflexes toujours très atténués, rotuliens faibles. Même état des réflexes jusqu'à la 44 ^e minute.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. LXXXII 0,035	2130	51' Respiration : 28. On note de l'horripilation. 1 h. 39 Redressement de la tête, un peu d'agitation, rechute en C. Le passage de la position C. à l'état normal s'est fait très brusquement. L'animal se mobilise, relève la tête — position B — puis très vite son train postérieur se redresse, il reste aplati (position A.) et enfin se redresse complètement. 2 h. 9 Réveil complet.	Survie
		<i>17 Juillet 1931</i> La solution est à 0,5 %. Position C immédiate, ralentissement rapide de la respiration. 20' Respiration 8. T.: 38°3. Réflexes cornéens abolis. Cœur bon. 37' Réflexes cornéens revenus. R. rotuliens forts. 50' Respiration : 18. 1 h. Quelques symptômes d'agitation. Défécation. 1 h. 15 T. : 36°5. Diurèse.	Survie
E. LXXXIII 0,035	1850	<i>15 Septembre 1931</i> Immédiatement, position C. Dilatation pupillaire. 6' Les réflexes cornéens sont négatifs, de même que les réflexes rotuliens. Ils restent abolis pendant tout le temps de l'observation, c'est-à-dire pendant plus de deux heures. 65' Mouvements péristaltiques observés à travers la peau. Défécation. 1 h. 10 T.: 37°2. Larmolement.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. LXXXIV 0,0375	1870	1 h. 32. Respiration : 20 par minute. Le larmolement continue, les yeux sont humides, les cils agglutinés par les larmes; la pupille est toujours dilatée. L'animal reste dans le coma barbiturique et s'y maintient pendant plusieurs heures.	Survie de 48 h.
		18 h. après, l'animal est remis. Mort le 17 Septembre.	
E. LXXXV 0,0375	2320	<i>16 Septembre 1931</i> L'animal injecté à 16 h. est mort à 16 h. 13. La mort survient par arrêt de la respiration qui, aussitôt après l'injection, tombe à 25, puis diminue graduellement jusqu'à la 13 ^e minute, c'est-à-dire au moment de la mort, de la façon suivante : 22 - 17 - 15 - 14 - 13 - 13 - 9 - 9 - 9 - 7 - 6 - 4. Le cœur bat encore 2'30'' après arrêt de la respiration.	Mort
		<i>5 Février 1932</i> Injection à 16 h. 40. Immédiatement en C. 10' Fréquence respiratoire : 16. R. cornéen tout à fait aboli. R. rotulien exagéré. 37' Fréquence respiratoire : 20. 47' » » : 24. 55' T. : 38°1. 90' Tendence vers B.	
E. LXXXVI 0,04		Plusieurs animaux injectés à la dose de 0,04 par kilog. ont succombé en une dizaine de minutes (solution 1,5 %). Toutefois 2 animaux injectés à la dose de 0,04 avec une solution à 1% ont survécu quelque temps après quelques heures de coma et une chute de temper. à 36°	Mort

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E.LXXXVII 0,045	2620	<i>22 Février 1932</i> Injection à 18 h. 10, solution à 1 % Injection à la vitesse de 7 cc. par min., mort par arrêt respiratoire. Le cœur bat 4 minutes encore après l'arrêt de la respiration.	Mort
E.LXXXVIII 0,05	1750	<i>22 Février 1932</i> Injection à 1 h. à la vitesse de 8 cc. par minute. Mort par arrêt respiratoire.	Mort

TABLEAU 6.

Lecture résumée des Protocoles expérimentaux N° LXXIII à LXXXVIII

DATE	Dose en centgr. par kg	A C T I O N				
		Temps en minutes	Position	Durée en minutes	Réveil	Fin
8.7.31	1	1 7	B. C.	6 48	55	Survie
17.7.31	1,25	5	C.	45	Moins d'1h.	Survie
15.9.31	1,5	1/2 3 39 41 49 57	B. C. B. C. B. A.	2 1/2 36 2 8 8 7	64	Survie
30.10.31	1,5	2 54 61	C. B. A.	52 7	66	Survie
2.2.32	1,75	1	C.	60	67	Survie
7.7.31	2	1/2	C.			Survie
7.7.31	2,5	1/2	C.			Survie
8.7.31	3	1/2	C.			Survie
15.9.31	3	1/2 100 110	C. B. A.	99 3-4 19	129	Survie
17.7.31	3,5	1/2	C.	L. durée	tardif	Survie
15.9.31	3,5	1/2	C.	L. durée	tardif	Survie de 48 h.
16.9.31	3,75					Mort en 13'
5.2.32	3,75	0	C.	90	plus de 2 h.	Survie
18.9.31	0,04	1/2 0	C. C.			A cette dose pl. morts
19.2.32	0,04	0				Paraplégie le 5° j. memb. antér. - Mort
22.2.32	4,5	0	C.			Mort
22.2.32	5	0	C.			Mort

ACTION D'UNE DOSE PRÉ-STANDARD DE NEMBUTAL SUR LE VOLUME RESPIRATOIRE.

Expérience du 28 Janvier 1932.

L'animal est fixé à 15 h. 45

Fréquence avant le masque : 64

Après fixation du masque : 52.

TEMPS	Fréquence	Volumeminute par kilogr.	Amplitude d'une expiration	OBSERVATIONS
15 h. 55-16 h. 05	54	550	20 cc	Chiffre moyen de 4 examens.
16 h. 10-11	48	350	15	Injection 0,015 nembutal 0/00
16 h. 12-15	40	300	15	
16 h. 20-23	40	300	15	
16 h. 30	—	—	—	Agitation
— 31	44	400	18,1	
— 35	44	400	18,1	
— 40	44	387,5	17,5	
16 h. 45-48	48	358,5	14,9	
16 h. 50-53	—	412,5	—	
16 h. 57-17 h.	48	400	16,7	
17 h. 07	54	425	16,1	On provoque une exci- tation légère du con- duit aud. ext. avec
17 h. 08	—	412,5	—	une paille de genêt,
17 h. 10	56	525	18,7	pas de réponse mo- trice à cette excita- tion. Pincement de
17 h. 11	—	512,5	—	l'oreille, réaction de
17 h. 12	48	455	18,9	la tête.
17 h. 15	48	437,5	18,2	
17 h. 40	—	412,5	—	

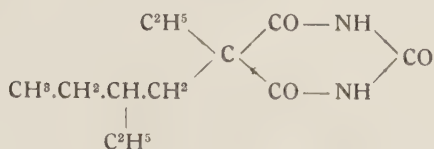
LECTURE DU TABLEAU :

Action sur le volume-minute. — L'action inhibitrice, apparaît au moment même de l'injection, elle atteint son maximum en 10 minutes. Elle atteint à la fois le volume, la fréquence et l'amplitude.

Le volume-minute diminue au maximum de 45,5 %, la fréquence de 26 %, 5 minutes après l'injection ; en même temps, l'amplitude est diminuée de 20 %.

Ce qu'il y a de caractéristique avec ce produit, c'est que la reprise de la respiration apparaît 20 minutes après l'injection. Il suffit ensuite d'une très légère excitation pour faire repartir tout d'abord la fréquence respiratoire et, si l'on fait appel à une excitation un peu plus forte, le volume-minute augmente et atteint presque la normale. Tout en restant temporaire, lorsque l'action de l'excitation est éteinte, l'augmentation notée après celle-ci, continue pendant quelque temps.

E. — RECHERCHES SUR LA TOXICITÉ ET L'ACTIVITÉ DE L'ACIDE
ÉTHO - 2 - BUTYL-ÉTHYLBARBITURIQUE



Ce corps, comme le précédent, se rapproche beaucoup du Sonéryl, il en diffère par la substitution d'un radical éthyl à un H du butyl en position 2. Il est parent du Nembutal.

Il a été préparé pour la première fois par E. FOURNEAU et J. MATTI (45). Dès Juillet 1931, Mr. L. LAUNOY a commencé l'étude de ce corps sur une petite quantité de produit qui lui avait été remise par Mr. FOURNEAU. Mr. BOVET (46) a donné sur ce corps quelques résultats concernant son activité.

Nos résultats sont consignés dans les observations suivantes.

Nous ajouterons que ce corps injecté par voie veineuse détermine chez le lapin une chute de pression temporaire, suivie d'une augmentation de la pression. Celle-ci dépasse souvent de plusieurs centimètres de Hg, la pression initiale (LAUNOY).

(45) E. FOURNEAU et J. MATTI. — *Journ Pharm. et Chimie*, 8^e série, vol. 14, N^o 12, 16 Décembre 1931.

(46) D. BOVET. — *J. Ph. Ch.*, N^o 12, 16 Déc. 1931.

PROTOCOLES DES EXPÉRIENCES CONCERNANT L'ACIDE ÉTHO-2-BUTYL-ÉTHYLBARBITURIQUE.

La solution employée dans ces expériences (solut. 1.5%) avait un pH de 11.9.

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. LXXXIX 0,01	1850	<i>9 Septembre 1931</i> Immédiatement position A. Passe en B, en 3-4 minutes. 7' Placé en position C., l'animal y reste. La tête est toutefois légèrement soulevée et s'appuie sur les pattes antérieures. 9' 48 respirations. Réflexes cornéens, tendineux, positifs. 19' Animal tranquille, il respire régulièrement, quoique lentement. 44' Redressement de la tête. Rechute en C. 49' Redressement de la tête. Mouvements des pattes, l'animal est en position normale, quoiqu'encore somnolent.	Survie
E. XC 0,0125	2235	<i>10 Septembre 1931</i> Immédiatement, position A. Vaso-dilatation auriculaire, légère hémorragie veineuse. 8' Animal en B. 10' Respiration: 50. T.: 38°5. Cœur bon. 18' Tendance à C. 23' minutes, position C. 26' Respiration : 46 par minute. L'animal réagit, quoique faiblement, aux bruits provoqués à sa portée.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. XCI 0,015	2810	28' Position B. 30' Position A. Celle-ci n'est pas définitive, après quelques mouvements, l'animal retombe en B. 10 Septembre 1931 T. 39°8. 3' En position B. Hémorragie veineuse après injection. Léger nystagmus qui dure quelques minutes. 10' Position A. 22' Position B. 27' Animal normal.	Survie
E. XCII 0,015	2235	10 Septembre 1931 T. 39°5. 1' Position B. 2' Placé en B., l'animal reste dans cette position. 14' L'animal tente de se relever, revient en B. 49' Toujours en B. 50' Se relève et se pose sur ses quatre pattes.	Survie
E. XCIII 0,0175	2190	11 Septembre 1931 T. 39°4. Immédiatement en A., puis en B. Placé en C., l'animal reste dans cette position. Réflexes cornéens négatifs au test en surface, positifs au test à la pointe. Réflexes tendineux positifs. Cœur bien tapé. 4' Respiration : 34. Il est à noter que dans toutes ces expériences, aucune période d'excitation ne précède l'état de sommeil. 51' Evacuation très abondante de matières fécales.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. XCIV 0,02	2120	64' Retour à la posture normale. 1 h. 29 T. 37°5. Etat de somnolence, tremblements fibrillaires.	Survie
		14 Septembre. 1931	
		L'animal est en position C. immédiatement après l'injection. Les réflexes de posture sont négatifs, les réflexes cornéen, anal et tendineux sont atténués, mais positifs. T. : 39°3.	
		5' Respiration : 36. Le regard de l'animal est fixe, pas de nystagmus, la pupille est faiblement contractée.	
		14' On observe des mouvements péristaltiques à travers la peau.	
		18' On observe l'émission de matières fécales, moulées, légèrement humides.	
		35' A la suite de l'excitation de la cornée, l'animal soulève la tête, mais elle retombe en C. La légère constriction pupillaire a cessé, la pupille est maintenant plutôt dilatée.	
		1 h. Animal toujours en C. T. : 37°7. Respiration : 28. La prise de température détermine des mouvements des membres postérieurs.	
		1 h. 5 Redressement de la tête. L'animal posé sur le sol, reste en B. Il résiste aux efforts pour le mettre en C. Il passe très rapidement de B en A. ; comme dans les autres cas, le réveil est très rapide.	
		1 h. 9. On le considère comme revenu à la normale.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. XCV 0,02	2150	8 Septembre 1931 T. 39°9. Avant la fin de l'injection, l'animal est en position C. Tous les réflexes sont conservés, la résolution musculaire est presque absolue. 5' 34 respirations. Léger nystagmus bilatéral qui ne dure pas. 9' T. 39°1. Mouvements péristaltiques de l'intestin, visibles à travers la peau. Défécation. 1 h. 43 L'animal placé en A. reste en A. T.: 36°9. Train antérieur encore paralysé. Tremblements.	Survie
E. XCVI 0,035	2465	10 Septembre 1931 Immédiatement, résolution. Réflexes cornéens extrêmement faibles, réflexes rotuliens positifs. Respiration : 35. 22' T. 38°6. Cœur rapide. 42' Même état. 2 h. 5 Même état. Respiration : 28. Mouvements actifs de l'intestin observés à travers la paroi cutanée. T.: 36°3. La prise de température détermine quelques réactions de la tête et des membres. 3 h. 42 Mouvements de redressement de la tête. Placé sur le ventre, l'animal reste en position A. 3 h. 47 L'animal se mobilise, fait quelques pas mais retombe en B. 5 h. L'animal est considéré comme rétabli.	Survie
E. XCVII 0,04	2080	11 Septembre 1931 Chute immédiate en C. profond. Battements de cœur nets. Respiration : 40 par minute; réflexes cornéens négatifs; R. rotuliens positifs, légère exophtalmie.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
		2' Réflexes cornéens encore négatifs. 28' Réflexes cornéens encore très atténués. Réflexes rotuliens positifs, mais faibles. 66' T.: 36°4. L'animal paraît se réveiller. 1 h. 23 Tremblements fibrillaires généralisés. Emission de matières fécales. 1 h. 28 A la suite de mouvements, l'animal tombe sur le sol d'une hauteur de 1 m. 40, la chute est suivie d'apnée et d'abolition du réflexe cornéen ; pendant 1 minute $\frac{1}{2}$ environ, l'animal est considéré comme mort. Toutefois, les mouvements respiratoires reprennent. Au moment où l'on cesse l'examen, c'est-à-dire 2 h. 28 après le début de l'expérience, l'animal est toujours dans le coma barbiturique. Le 12 sept., l'animal est vivant, bien réveillé, quoique ayant conservé un léger degré d'ataxie locomotrice. Le 14 sept. l'animal est vivant et pèse 1 k. 850.	Survie
E. XCVIII 0,04	2370	15 Septembre 1931 Observation analogue à celle de la précédente.	Survie
E. XCIX 0,04	1940	15 Septembre 1931 Aussitôt exophtalmie, apnée de 30'' environ. Nous notons que l'injection avait été faite un peu rapidement. Anesthésie cornéenne absolue. Réflexes rotuliens très affaiblis.	

Dose Injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. C 0,045	2500	3' Réflexes cornéens en légère reprise. Respiration : 22. La respiration est courte, saccadée, surtout abdominale. Le cœur est bon, ralenti. Le choc de la pointe du cœur est visiblement perçu, par la vue à travers la paroi thoracique. 15' Même état léthargique. 2 h. 5' 32 respirations. L'animal est toujours en position C. La respiration est maintenant plus thoracique qu'abdominale. 2 h. 30 L'animal s'agite. T.: 36°9. Tremblements fibrillaires. Sa posture est plutôt B que C. 3 h. 36 L'animal paraît bien réveillé. Il semble normal. Cet animal injecté avec 0,04 est mort en 1 mois, avec des symptômes de paralysie du train postérieur.	Survie 30 jours
		<i>14 Septembre 1931</i> Immédiatement, résolution musculaire, réflexes cornéens négatifs. 7' Respiration : 20. Cœur bon et plus rapide. 19' Cœur plus lent, irrégulier. 20' Mort par arrêt de la respiration. Le cœur continue à battre trois minutes après l'arrêt de la respiration.	Mort
E. CI 0,05	1940	<i>14 Septembre 1931</i> Mort en trois minutes. Autopsie : Hyperémie gastro-intestinale intense, rate petite, sang incoagulable dans la veine-porte.	Mort

TABLEAU 7

Lecture résumée des Protocoles expérimentaux N^{os} LXXXIX à CI.

DATE	Dose en centgr. par kg.	A C T I O N				
		Temps en minutes	Position	Durée en minutes	Réveil	Fin
9.9.31	1	1/2	A.	3 1/2	50	Survie
		4	B.	3		
		7	C.	42		
		49	B.	1		
10.9.31	1,25	1/2	A.	7 1/2		Survie
		8	B.	15		
		23	C.	5		
		28	B.	2		
		30	A.	2		
		32	B.			
10.9.31	1,5	3	B.	7	27	Survie
		10	A.	12		
		22	B.	5		
10.9.31	1,5	1	B.	49	51	Survie
		50	A.			
11.9.31	1,75	1/2	A.	1/2	64 L'animal passe brus- quement de C en A.	Survie
		1	B.	1		
		2	C.	62		
14.9.31	2	1/2	C.	65	69	Survie
		65	B.	2		
		67	A.	2		
8.9.31	2	1/2	C.	plus d'1 h.	103	Survie
10.9.31	3,5	1/2	C.	près 3 h.	5 h.	Survie
11.9.31	4	1/2	C.		tardif	Survie
15.9.31	4				tardif	Survie 30 j.
15.9.31	4				3 h. 36	Survie 27 j.
14.9.31	4,5					Mort en 20'
14.9.31	5					Mort en 3'

ACTION D'UNE DOSE-STANDARD D'ACIDE-ÉTHO-2-BUTYL-ÉTHYL-BARBITURIQUE SUR LE VOLUME RESPIRATOIRE.

Expérience du 26 Janvier 1932. — Lapin 1950 g.

TEMPS	Fréquence par minute	Volume- minute par kilog.	Amplitude d'une expiration	OBSERVATIONS
14 h. 50				Placement du masque légère excitation.
15 h.	68	615	17,6	
15 h. 3	64	589	17,9	
15 h. 5	72	641	17,3	
15 h. 12	64	769	21,8	
Moyenne	67	653,50	19,—	Injection de 0,0175 ‰ en solution à 0,0175 par cc.
15 h. 13	—	—	—	
15 h. 13-14	—	436	—	
15 h. 17	44	474,3	21	L'animal détaché a 37°6, il est complè- tement réveillé.
15 h. 18	44	384	17	
15 h. 25	44	320	14,2	
15 h. 35	42	333	15,4	
15 h. 37	44	358	15,9	
16 h.	48	427	17,3	
16 h. 07	50	456,8	17,8	
16 h. 14	52	487,1	18,2	
16 h. 20	52	487,1	18,2	

LECTURE DU TABLEAU

Dans cette expérience, on observe que la diminution du volume-minute se produit au moment même de l'injection, ce qui n'est pas d'ailleurs spécial à ce produit, c'est une action générale des barbituriques. Dans la première minute qui suit l'injection, il y a un léger retour du volume-minute, mais celui-ci diminue à nouveau dans la minute suivante et il atteint sa diminution maxima, 11 minutes environ après l'injection. A ce moment, cette diminution est égale à 51 % du volume primitif. Comme dans le cas précédent avec le Nembutal, nous voyons d'ailleurs la reprise respiratoire se faire dans les 25 à 30 minutes après l'injection et à la fin de l'heure qui suit celle-ci, la diminution du volume respiratoire n'est plus égale qu'à 25 - 26 % du taux primitif.

Action sur la fréquence.—Nous avons à faire ici à un animal qui présentait une légère tachypnée au début de l'expérience. Aussi la chute de la fréquence paraît-elle considérable, puisque le nombre de mouvements respiratoires passe de 67 à 44, pour atteindre 42, 22 minutes après l'injection et reprendre à 44, 25 minutes après celle-ci. A 16 h. 20, fin de l'expérience, la fréquence étant 52, on peut dire qu'elle est tout à fait proche de la fréquence normale que nous évaluerons à 60 environ, sur un lapin tranquille, non fixé, et non masqué.

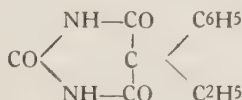
L'amplitude n'a pas été très profondément modifiée, au maximum elle a été de 20 % environ.

CHAPITRE III.

ÉTUDE DES ACIDES ARYL-ALCOYL-BARBITURIQUES

A. — RECHERCHES SUR LA TOXICITÉ ET L'ACTIVITÉ DE L'ACIDE PHÉNYL-ÉTHYL-BARBITURIQUE.

(Gardénal)



Dans ces expériences, on emploie une solution sodique de Gardénal, faite extemporanément de la façon suivante :

Gardénal		1 g.
NaOH		5 cc.
		N

Eau salée à 0,95 ‰, Q. S. pour 50 cc.

Le pH de cette solution est : 10,96.

Les animaux étaient injectés lentement, par voie veineuse (veine de l'oreille).

Encore que nous n'ayons aucunement l'intention d'établir la bibliographie des différents barbituriques que nous avons passés en revue, nous ne pouvons néanmoins passer sous silence les premiers travaux qui ont introduit dans la thérapeutique, à la suite des recherches chimiques de FISCHER et VON MEHRING, les différents dérivés de la malonylurée. Du point de vue pharmacodynamique, c'est à IMPENS (47) que l'on doit la première étude de la phényl-éthyl-malonylurée. Les travaux de IMPENS avaient été faits sur la grenouille, puis sur le chat ; sur ces derniers animaux, IMPENS démontra l'action sur la circulation (abaissement de la

(47) IMPENS. — *Deutsche Med. Wochenschr.*, N° 20, 1912.

pression) et sur la respiration (diminution du volume global et de la fréquence, mais augmentation du volume propre à chaque inspiration). Le même auteur démontra également l'action sur les oxydations (diminution) et l'abaissement de la température.

Après les recherches de IMPENS, on peut trouver, dans la thèse de BERGÈS (l. c.) un certain nombre de renseignements qui sont empruntés aux expériences de LAUNOY. D'après LAUNOY et BERGÈS, la phényl-éthyl-malonylurée (Gardénal) diminue la pression artérielle, ralentit d'une façon plus ou moins intense, le rythme cardiaque et diminue la fréquence respiratoire. Dans les intoxications mortelles, le cœur s'arrête toujours après la respiration ; même à la dose de 0 g. 10 par kilog., ces auteurs notent la conservation des réflexes, une diminution considérable du tonus musculaire, conservation de la sensibilité. Par ailleurs, les expériences de REDONNET ont précisé un certain nombre de données concernant les différents appareils végétatifs. Notons toutefois, que si les auteurs du début des études sur le Gardénal pensaient que l'action de ce produit s'exerçait particulièrement sur le système nerveux central, on peut dire maintenant que ce sont surtout les modifications résultant de l'atteinte du système nerveux autonome, sympathique et parasympathique, qui fixent particulièrement l'attention des expérimentateurs.

Les recherches de IMPENS sont suivies d'un assez grand nombre d'études cliniques, on en trouvera la nomenclature dans la thèse de BERGÈS signalée par nous. En France, l'un des premiers auteurs qui se soit attaché, du point de vue médical, à l'étude de la phényl-éthyl-malonylurée est PÉCHEUX, de Lille (48).

Puis viennent surtout les très beaux travaux de MAILLARD (49 à 51) et de son école qui ont définitivement fixé l'importance de la phényl-éthyl-malonylurée dans le traitement de l'épilepsie et codifié l'emploi de cette drogue.

(48) PÉCHEUX. — *Thèse de Lille.*, 1913.

(49) G. MAILLARD. — *Soc. de Psychiatrie.*, 17 Juin 1920. — *Encéphale.*, N° 7, 10 Juillet 1920, pp. 455-465. — *Presse Médicale.*, N° 53, Juin 1920, p. 429.

(50) MAILLARD et MEIGNANT. — *Presse Méd.*, N° 46, 9 Juin 1923, p. 522.

(51) MAILLARD et H. BOMPART. — *Arch. Int. Neur.*, 1928, t. I, vol. 11, 21^e série, p. 160.

**PROTOCOLES CONCERNANT LES EXPÉRIENCES SUR
L'ACIDE PHÉNYL-ÉTHYL-BARBITURIQUE.**

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	O B S E R V A T I O N S	Termi- naison
E. CII 0,04	1770	<i>20 Janvier 1931</i> T. initiale : 39°3. Début: démarche presque normale, sans difficulté. L'animal semble toutefois ne pas avoir très bien la notion des distances et des obstacles. 20' Agitation. 30' Le lapin paraît normal. T. sans changement.	Survie
E. CIII 0,05	1940	<i>15 Janvier 1931</i> T. initiale : 39°3. Début : Immédiatement après l'injection, marche pénible. 5' Position A. 12' Nystagmus de la tête. 15' Position B. Inspirations par minute : 40. 25' Somnolence. Tous les réflexes positifs. 30' Agitation. 40' Raideur générale des membres. Tonus musculaire positif. 45' Position C. 50' T. 38°3. Un très léger contact provoque le redressement de la tête. 65' Réveil complet, marche titubante, puis relativement normale.	Survie
E. CIV 0,06	1700	<i>13 Janvier 1931</i> Début: Immédiatement marche difficile. 2' Corps immobile, agitation de la tête.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. CV 0,07	1850	5'	Paralysie du train postérieur.
		6'	Position A ; 32 respirations par minute.
		20'	Toujours A. Tous réflexes positifs y compris les réflexes de redressement de la tête.
		25'	Agitation.
		35'	Décubitus latéral partiel. Position B, pas très nette. Les réflexes de redressement sont affaiblis.
		45'	Position C.
			Survie
		<i>14 Janvier 1931</i>	
		Début :	Immédiatement, marche difficile.
		3'	Allongement.
		7'	L'animal se redresse. Marche impossible. Chute.
		20'	Réflexes de redressement positifs.
		25'	Position A.
		35'	Position B. Réflexes de redressement abolis.
E. CVI 0,08	1700	60'	Tranquillité. 32 inspirations par minute.
		75'	Agitation.
			Survie
		<i>13 Janvier 1931</i>	
		1'	Démarche titubante, circulaire.
		5'	Position A.
		15'	Position C.
		40'	T. 37°2.
		100'	T. 35°4.
		2 h.	Agitation, mouvements de la tête, mouvements du train postérieur.
		2 h. 45	Réveil, agitation.
			Mort en 48h.

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. CVII 0,09	2230	13 Janvier 1931 T. initiale : 39°6. De suite après l'injection, marche en trébuchant. Vaso-dilatation auriculaire très prononcée. 3' Position B. 5' Position C. 15' T. 38°9. Respirations, 31 à la m. 30' T. 37°9. Respirations, 38 à la m. Animal immobile, état léthargique.	Réveil en 27 h.
E. CVIII 0,10	1930	9 Janvier 1931 T. avant injection : 39°5. 30'' Position B. 1' Position C. <i>Tous les réflexes persistent.</i> Respiration : 24. 5' Température : 39°2. 20' État léthargique. Résolution musculaire absolue depuis la 5^e m. Réflexes conservés.	Survie
E. CIX 0,10	1170	9 Janvier 1931 30'' Position B. 1'30'' Position C. <i>Tous les réflexes sont conservés.</i>	Mort en 24 h.
E. CX 0,10	1830	12 Janvier 1931 T. 39°8. Animal très agité. Début : Après injection, agitation de la tête à droite et à gauche, polypnée. 88 inspirations à la minute. 7' Toujours agitation, malgré décubitus partiel, position B. 12' Position C. T.: 39°3. 18' Ralentissement apparent de la respiration. 36 inspirations par minute. 18-45' Sommeil, sans agitation. 60' T. 37°3. Etat comateux continu. 24 h. Parésie train postérieur.	Etat normal en 2 j.

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. CXI 0,12	1580	23 Janvier 1931 10' Position C. <i>Réflexes cornéens presque abolis</i>. Réflexes rotuliens très diminués, réflexe anal également. 90' Les réflexes ne sont pas améliorés. On note de l'hémorragie des paupières et une hyperémie intense des conjonctives.	Mort le 3 ^e j.
E. CXII 0,13	2 k.	23 Janvier 1931 T. avant l'expérience : 39°7. 3' Position B. Polypnée. 100 inspirations par minute. Exophtalmie. 10' Position C. Hémorragie palpébrale. Hyperémie intense des conjonctives. Réflexes cornéens négatifs. R. rotuliens positifs, mais affaiblis. 1 h. T. 37°3. Animal comateux. 1 h. 30 Aucune amélioration des réflexes. 48 h. Animal encore très somnolent. 72 h. Non complètement remis. Inappétence. Reste allongé en A.	Mort le 4 ^e j.
E. CXIII 0,14	1600	16 Janvier 1931 T. 39°6. 2' En décubitus total dès après la fin de l'injection 132 inspirations. 4' 64 inspirations. 20' 30 inspirations. T. 38°4. 35' On note la déviation du globe oculaire vers le bas. 24 h. Somnolence. 48 h. Somnolence. Les paupières sont obturées par une sécrétion visqueuse.	Mort le 3 ^e j.

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en grammes	O B S E R V A T I O N S	Termi- naison
E. CXIV 0,16	2000	<i>16 Janvier 1931</i> Mort en une minute. De nombreuses expériences ont été faites aux doses de 0 gr. 14 et 0 gr. 15. A partir de 0 gr. 14, la survie est exceptionnelle.	Mort

Dans le tableau ci-après sont résumés les résultats des expériences.

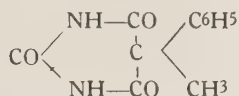
TABLEAU 3

Lecture résumée des Protocoles expérimentaux Nos CII à CXIV.

DATE	Dose en centgr. par kg.	A C T I O N				
		Temps en minutes	Position	Durée en minutes	Réveil	Fin
20.1.31	4	0	0	0	0	survie
15.1.31	5	5 15 45	A. B. C.	10 30 5	65	Survie
13.1.31	6	6 35 45	A. B. C.	29 10		Survie
14.1.31	7	25 35	A. B.	10		Survie
13.1.31	8	5 15	A. C.	10 100	165	Mort en 48 h.
13.1.31	9	3 5	B. C.	2 Longue durée ∞	27 h.	Survie
9.1.31	10	$\frac{1}{2}$ 1	B. C.	$\frac{1}{2}$ L. durée ∞		Survie
9.1.31	10	$\frac{1}{2}$ 1 $\frac{1}{2}$	B. C.	1		Mort en 24 h.
12.1.31	10	7 12	B. C.	5 L. durée	48 h.	Survie
23.1.31	12	10	C.			M. en 3 j.
23.1.31	13	3 10	B. C. A.	7 40 h. 72 h.		Mort en 4 j.
16.1.31	14	2	C.	Tr. l. durée ∞		M. en 3 j.

**B. — RECHERCHES SUR LA TOXICITÉ ET L'ACTIVITÉ
DE L'ACIDE PHÉNYL-MÉTHYL - BARBITURIQUE**

(Rutonal)



Ce produit ne diffère du précédent que par la substitution d'un radical CH_3 au radical C_6H_5 . Il a été étudié, du point de vue clinique, par G. MAILLARD et G. RENARD (76). Ces auteurs ont préconisé la phényl-méthyl-malonylurée, en remplacement, dans certains cas, de la phényl-éthyl-malonylurée, pour le traitement de l'épilepsie. Les expériences de laboratoire (LAUNOY), ayant trait à ce produit, sont restées jusqu'ici inédites. Nous les avons reprises.

Dans les expériences qui suivent, nous avons employé une solution à 4 %, dont le pH était : 11,8.

**PROTOCOLES CONCERNANT LES EXPÉRIENCES SUR
L'ACIDE PHÉNYL-MÉTHYL-BARBITURIQUE.**

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. CXV 0,10	1830	29 Janvier 1931 Cette dose semble tout à fait inactive.	Survie
E. CXVI 0,15	1730	29 Janvier 1931 4' Animal aplati en position A. Légère vaso-dilatation des oreilles ; légère exophtalmie. 20' Placé sur le sol, l'animal se déplace lentement, sans chute. <i>Les réflexes sont normaux.</i> 25' La lenteur de la marche s'accroît, l'animal devient maladroit. 35' Animal un peu moins maladroit, démarche plus normale. T. 38°8. Dose presque inactive.	Survie

(76) MAILLARD et RENARD. — *Presse Médicale*, 11 Mars 1925, p. 315 N° 20.

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E.CXVII 0,18	2400	30 Janvier 1931 T. au départ : 39°5 1' Animal aplati en position A. 10' Animal s'agite un peu, la marche est pénible. Légère exophtalmie. 20' Animal accroupi. Parésie du train postérieur. <i>Réflexes non modifiés.</i> 25' Animal assis, la tête est penchée et appuie sur le sol. Réflexes positifs, somnolence. 55' Marche plus sûre. 70' L'animal sorti de sa torpeur marche sans tituber.	Survie
E. CXVIII 0,20	2080	3 Février 1931 T. 39°6. L'animal est calme, allongé en position A. Une patte antérieure est rejetée sur le côté ce qui permet le maintien de l'équilibre (position A.). 5' Début d'une période d'agitation. L'animal court en titubant, toutefois il conserve la notion des obstacles, il tombe souvent mais il se relève immédiatement. 15' L'animal qui continue à marcher, tombe, mais au lieu de se relever immédiatement, reste quelques minutes en position B. 40' Animal fatigué, en position B. 45' Toujours position B. T. 39°2. Respirations : 36. 1 h. Une excitation périphérique replace l'animal en excitation. 1 h. 20 Démarche moins ataxique et sans chute.	Mort le 8 ^e j.

Dose injectée ar kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. CXIX 0,23	2000	4 Février 1931 T. 39°6. Début : aussitôt après l'injection, entre en position A. sans phase d'excitation préalable. 2' Décubitus partiel. Position B. <i>Tous réflexes positifs.</i> 5' 39 respirations par minute. 15' Réflexes du redressement de la tête diminués, toutefois, pas de tendance au décubitus total. 20' Période d'agitation de courte durée. 25' Animal calme, réflexes de redressement positifs. 30' T. 37°9. 1 h. 15 Position A. Somnole. 1 h. 30 T. 37°1. Même état.	Survie
E. CXX 0,25	2050	5 Février 1931 Pas de position C. à cette dose, somnolence, parésie.	Au bout de 24 h. lapin normal
E. CXXI 0,30	2120	5 Février 1931 Immédiatement après l'injection, position B. T. : 39°4. Vaso-dilatation auriculaire, exophtalmie. 5' Toujours position B., respiration calme, lente, 36 inspirations par minute. 20' T. 38°5. Un peu d'agitation, irrégularité de la respiration. 25' Position C. Réflexes cornéens diminués. Réflexes rotulien et anal, nettement positifs. 40' Toujours position C., respiration lente. 45' Toujours position C. 22 respirations par minute. 24 h. T. 39°4, l'animal conserve un certain degré d'ataxie locomotrice.	Survie
E. CXXII 0,35	2170	5 Février 1931 Convulsions, exophtalmie, mort en 30 secondes.	Mort

TABLEAU 9

Lecture résumée des Protocoles expérimentaux N^{os} CXV à XXII.

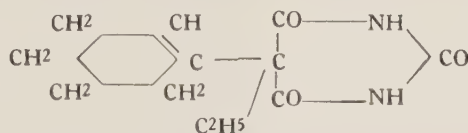
DATE	Dose en centgr. par kg.	A C T I O N				
		Temps en minutes	Position	Durée en minutes	Réveil	Fin
29.1.31	10	0	0	0	0	Survie
29.1.31	15	4	A.	20		Survie
30.1.31	18	1	A.	25	70	Survie
3.2.31	20	1	A.	40	120	Mort le 8 ^e jour
		40	B.	15		
4.2.31	25	5''	A.	1' 55''		Survie
		2	B.	73		
		75	A.			
5.2.31.	30	1''	B.		24 h.	Survie
		25'	C.			
5.2.31	35	½	—	—	—	Mort

CHAPITRE IV.

RECHERCHES SUR LA TOXICITÉ ET L'ACTIVITÉ de l'ACIDE ÉTHYL-TÉTRA- HYDRO-PHÉNYLBARBITURIQUE.

(Phanodorme)

Dans ce composé, la substitution des atomes d'hydrogène est faite par un groupe C^2H^5 et par un groupe cyclo-hexényle. Comme le reste cyclo-hexényle est identique au reste C^6H^5 tétra-hydrogéné, on peut décrire le Phanodorme comme de l'acide éthyl-tétra-hydro-phénylbarbiturique. C'est un tétra-hydro-gardénal. On l'appelle encore l'acide cyclo-hexényle-éthyl-barbiturique :



Ce corps a été étudié au point de vue pharmacologique par E. IMPENS (52) en 1928 ; ce composé diffère du gardénal, par une action plus rapide et par une plus rapide destruction dans l'organisme. Chez le chat, IMPENS a vu que le Phanodorme abaisse la pression sanguine, diminue la fréquence du pouls. Chez la grenouille, il ralentit le cœur. D'après IMPENS, la température serait peu modifiée par le Phanodorme. Un certain nombre de travaux cliniques ont été faits sur ce produit; nous citerons uniquement ceux des premiers auteurs: Isaac KRIEGER et G. NOAH (53), ceux de MANSBACHER (54) et de LINDENBAUM (55).

(52) E. IMPENS. — *Med. Klin.*, 1928, N° 18, p. 670.

(53) I. KRIEGER et NOAH. — *Med. Klin.*, 1928, N° 18, p. 671.

(54) MANSBACHER R. — *Deut. Med. Woch.*, 1926, 2, N° 39, p. 1650.

(55) LINDENBAUM. — *Deutsch. Med. Woch.*, 1926, N° 43.

PROTOCOLES CONCERNANT LES EXPÉRIENCES SUR L'ACIDE ÉTHYL-TÉTRA-HYDRO-PHÉNYLBARBITURIQUE.

Les solutions employées pour ces expériences étaient 2 % ;
pH: 11,34.

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Termi- naison
E. CXXIII 0,04	1900	<i>1^{er} Juillet 1931</i> T. 39°6 Immédiatement, position B. 4' Position C. mais l'animal redresse la tête, l'agite, ses réflexes de redressement du cou ne sont pas supprimés. 6' Retour à la position B. 30' T.: 38°7. Respirations: 34 à la min. <i>Tous les réflexes sont positifs.</i> 45' Animal toujours en B. Tentative infructueuse pour se redresser. 65' L'animal est considéré comme réveillé.	Survie
E. CXXIV 0,04	1970	<i>9 Novembre 1931</i> 16 h. 23 Injection. Presque tout de suite après l'injection, l'animal est animé de quelques mouvements incoordonnés, présente une grande atonie musculaire. 3' Position B. 5' L'animal fait des tentatives pour se relever sans y parvenir. Agitation. Les réflexes d'attitude sont conservés. 12' Position C. L'animal redresse la tête et sa position C. n'est qu'intermittente. Les réflexes rotuliens, cornéens, anal sont positifs. La sensibilité paraît exagérée.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. CXXV 0,045		15' L'animal est revenu en B. Le réflexe du conduit auditif est exagéré.	Survie
		20' Alternative de positions C et B. 30' L'animal est nettement en position B. 45' Animal en position A. 50' Animal considéré comme revenu à la normale. Vivant le 23 novembre 1931.	
E. CXXVI 0,045	1950	9 Juillet 1931 T. 39°6 2' Position B. 5' Position C. 15' Toujours en C., respiration 37 ; T. : 38°7. 1 h. Respiration: 34. T. : 37°6. <i>Les réflexes sont restés positifs, pendant toute cette durée d'expérience.</i> 1 h. 20 Réveil complet.	Survie
		10 Novembre 1931 Injection à 15 h. 45, T. : 39°4. 30'' Position A. 2' Position B. 8' Toujours en B. 9' Position C. 10' Tous les réflexes positifs. Sensibilité du conduit auditif externe positive. 1 h. Animal en position C. T. : 37°4. 1 h. 15 L'animal se remet spontanément en B. 1 h. 20 Le lapin fait des efforts pour marcher. 1 h. 30 Animal complètement réveillé. 48 h. Survie. 5 j., l'animal est trouvé mort, p. 1700. g.	Mort

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	O B S E R V A T I O N S	Termi- naison
E. CXXVII 0,05	1900	<i>1^{er} Juillet 1931</i> T. 39°4. Aussitôt position B. 3' Position C., animal tout à fait immobile. 15' Respiration : 30. T. : 38°8. 30' Même position de l'animal ; R. 30. T. : 37°7. 1 h. L'animal n'a pas bougé ; respiration 30 à la minute. 1 h. 15 Retour à la position B. 2 h. 10 Réveil complet.	Survie
E.CXXVIII 0,06	1950	<i>4 Juillet 1931</i> Injection à 16 h. 40, aussitôt position C. Respiration très ralentie. 5' La respiration s'est améliorée : 38 à la minute. 15' Respiration : 44. Réflexes cornéens diminués, rotuliens très diminués. La résolution musculaire est complète. 30' T. : 37°9. Nombre de respir. : 41.	Survie
E. CXXIX 0,08	2150	<i>9 Juillet 1931</i> Tout de suite, chute en C. ; réflexes cornéens presque abolis, au contraire R. rotuliens exagérés. Cœur faible. 1 h. 45 Animal en B. 2 h. Revient en C. Longue période de coma.	Survie
E. CXXX 0,08	1900	<i>12 Novembre 1931</i> 16 h. 25 Injection. T. : 39°6. Position C. immédiate. 15' Ralentissement accentué de la respiration, 6 respirations par minute. 30' Même position, même état. 1 h. T. : 37°8. 4 jours, survie. 23 nov., poids 1900 g.	Survie

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	O B S E R V A T I O N S	Termi- nation
E. CXXXI 0,08	2100	<i>16 Novembre 1931</i> Injection à 15 h. 45. T. : 39°6. 30'' Position C. 2' Tous les réflexes positifs. 10' Respiration ralentie. 15' 9 mouvements respiratoires par minute. 35' On constate que la sensibilité du conduit auditif externe est presque abolie. Les réflexes rotuliens qui étaient exagérés immédiatement après l'injection, sont encore positifs, mais difficiles à percevoir. 40' Nombre de respirations : 20. 1 h. Les réflexes rotuliens se perçoivent nettement de nouveau. T. : 35°8. 1 h. 15 En insistant, on perçoit la sensibilité du conduit auditif externe. L'animal n'est plus en résolution musculaire, les pattes postérieures sont fléchies et légèrement contractées. L'animal se ramasse sur lui-même, en raison de son hypothermie. (?) 1 h. 30 L'animal est toujours en C., mais de temps à autre, on observe quelques mouvements de la tête. 17 novembre, poids 2 kg. Survie. 22 novembre, mort, poids : 1900 g.	Survie 6 j.
E. CXXXII 0,085	1950	<i>10 Novembre 1931</i> Après un brève période de polypnée, l'animal meurt par arrêt respiratoire.	
E. CXXXIII 0,09	2070	<i>9 Juillet 1931</i> Mort immédiate.	Mort en 1'
E. CXXXIV	1750	<i>9 Novembre 1931.</i> — Arrêt respiratoire.	Mort en 1'
E. CXXXV 0,10	2040	<i>8 Juillet 1931</i>	Mort en 1'

TABLEAU 10

Lecture résumée des Protocoles expérimentaux N° CXXIII à CXXXV.

DATE	Dose en centgr. par kg.	A C T I O N				
		Temps en minutes	Position	Durée en minutes	Réveil	Fin
1.7.31	4	1	B.	3		
		4	C.	2		
		6	B.	39	65	Survie
9.11.31	4	3	B.	9		
		12	C.	3		
		15	B.	5		
		20	C.	10		
		30	B.			
		45	A.	5	50	Survie
9.7.31	4,5	2	B.	3		
		5	C.	—	80	Survie
10.11.31	4,5	1/2	A.	1 1/2		
		2	B.	7		
		9	C.	66		
		75	B.	15	90	Mort le 5 ^e j.
1.7.31	5	30''	B.	2 1/2		
		3	C.	72		
		75	B.		130	Survie
4.7.31	6	30''	C.	L. durée		Survie
9.7.31	8	30''	C.	105		
		105	B.	15	tardif	
		120	C.	∞		Survie
12.11.31	8	30''	C.	∞	tardif	Survie
16.11.31	8	30''	C.	∞	tardif	Survie
10.11.31	8,5	30''	C.			6 j.
9.7.31	9	0				Mort imméd.
9.11.31	9	0				Mort imméd.
8.7.31	10	0	C.			Mort en 4'
						Mort très rapide presque imméd.

ACTION D'UNE DOSE-STANDARD DE PHANODORME SUR LE VOLUME RESPIRATOIRE

Expérience du 29 janvier 1932. — Lapin 2.200 gr.

TEMPS	Fréquence par minute	Volume- minute par kilog.	Amplitude d'une expiration	OBSERVATIONS
15 h. 26	44	477	23 cc 8	Injection 0,045 de Phanodorme.
— 36	44	454	22,7	
— 40	34	250	16,1	
— 42	—	250	—	
— 44	34	238,6	15,4	
— 45 à 51	32	227	15,6	
moyenne				
15 h. 52	32	250		
15 h. 58-16 h. 03	—	209	—	
16 h. 05-10	36	195,11	11,9	
16 h. 20	32	227	15,6	
16 h. 21-25	33	244	16,29	
16 h. 39-44	32	245	16,18	
16 h. 45	32	272	18,7	Excitation du conduit aud. ext., réaction positive.
16 h. 50	36	522	31,7	
16 h. 50	36	522	31,7	Excitation auriculaire, pincement.
17 h. 05	34	293	16	

LECTURE DU TABLEAU:

Action sur le volume-minute. — Le volume-minute diminue tout de suite de 50 %. Après 23 minutes, il est diminué de 54 % et de 60 % après trente minutes; c'est le maximum de la diminution. Cette grosse baisse ne persiste pas.

Action sur la fréquence. — Elle n'est pas très sensible; au maximum, la fréquence diminue de 18 %.

Action sur l'amplitude. — Au contraire, l'action sur l'amplitude est très marquée et celle-ci peut montrer une diminution de 50 % une demi-heure après l'injection. Le centre respiratoire reste néanmoins assez facilement excitable et l'on peut observer une reprise de la respiration lorsqu'on excite, une heure après l'injection, le conduit auditif externe.

CHAPITRE V.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

La lecture des protocoles expérimentaux de 1 à 135, permet d'enregistrer les différentes réactions qui surviennent, chez le lapin, injecté par voie veineuse, d'un des acides barbituriques que nous avons étudiés. Ces réactions sont nombreuses, elles intéressent le système vasculaire (vaso-dilatation auriculaire), la température, la respiration, les réflexes de sensibilité, les réflexes d'attitude, les réflexes labyrinthiques (nystagmus).

Nous n'avons pas à étudier chacun de ces points en particulier, nous ne voulons tirer de ce protocoles que deux indications :

- 1° Les indications de *toxicité*.
- 2° Les indications d'*activité*.

§ 1. — CHOIX DE LA DOSE d'ACTION NARCOTIQUE LIMINAIRE.

Nous avons dit, au début de ce mémoire, comment nous avons défini celle-ci. Il est facile de se rendre compte, en particulier par l'examen des tableaux récapitulatifs qui terminent chaque groupe d'expériences, que le passage en attitudes A, B ou C., est en rapport avec la dose injectée. Nous nous contenterons de retenir pour chaque corps, la dose qui, *en 10 à 15 minutes au maximum, provoque la chute de l'animal en attitude C. ; cette attitude étant, pour ladite dose, conservée pendant une heure environ*. C'est ce que nous appellerons la dose de comparaison, autrement dit, la *dose-standard*, ou encore *la dose liminaire déterminant la narcose barbiturique légère*.

Dans une communication antérieure (56), nous avons, pour désigner notre dose standard, arbitrairement choisi des éléments de jugement un peu différents de ceux que nous venons de mentionner. C'est ainsi que nous avons pris comme dose standard, la dose susceptible de provoquer l'effondrement en C., dans les *5 minutes qui suivent l'injection*. Nous ne nous occupions pas alors de la durée du phénomène. Nous avons pensé depuis que la rigueur de notre choix était trop exclusive du point de vue de la rapidité de l'action. La rapidité de l'action n'est pas en effet, le seul fait intéressant à

56. — L. LAUNOY et J. COUTIÈRE. — *Bull. Acad. Méd.*, Juin 1931.

rechercher, la durée de la narcose doit être également mise en ligne de compte. L'emploi des deux éléments de comparaison : rapidité d'action et durée, nous a paru apporter aux comparaisons à effectuer et au classement qu'elles conditionnent, une plus grande part de vérité.

Nous avons choisi une durée de 1 heure, temps qui nous paraît particulièrement compatible avec les besoins de la chirurgie humaine. Un temps plus restreint est insuffisant, une durée plus longue d'action, peut être dangereuse.

Dans le tableau ci-dessous (tableau 11), nous résumons les données actuelles qui ressortent, en définitive, de ce long travail.

Dans une première partie du tableau nous indiquons :

1° Les données relatives à la dose minima déterminant l'attitude C., pour chaque composé envisagé ;

2° Nous signalons les caractéristiques de cette dose relativement à la rapidité d'apparition et à la durée de l'attitude C. qu'elle détermine.

Dans une seconde partie du tableau, se trouvent indiquées les doses minima et maxima ayant occasionné la mort des animaux d'expérience.

§ 2. — CHOIX DE LA DOSE TOXIQUE.

Dans notre travail préliminaire (l. c.), nous avons choisi comme dose toxique, la dose la plus rapprochée de la dose sûrement mortelle et qui, en certains cas, pouvait occasionner également la mort des animaux à plus ou moins longue échéance.

Actuellement, nous choisirons, pour déterminer le coefficient $\frac{T}{A}$ des produits (voir tableau 12), la dose que nous considérons comme habituellement mortelle pour le lapin, dans les 5 à 6 jours qui suivent l'injection.

Les résultats consignés dans le tableau 11 nous permettent de classer les produits étudiés. Pour ce classement, nous pouvons par exemple nous servir de la dose-standard. Il semble qu'à priori, nous verrons tout à l'heure que ce n'est pas absolument exact, que plus la dose-standard est petite, plus le produit est actif. Nous discuterons tout à l'heure cette opinion. Sans préjuger de sa valeur, elle

TABLEAU 11

Chiffres et Nombres remarquables qui ressortent de l'étude
des Expériences et de celle des tableaux précédents.

PRODUITS	Dose minima déterminant l'attitude C. en cg. ‰	ATTITUDE C.		DOSES MINIMA et MAXIMA MORTELLES		
		Début en minutes	Durée en minutes	Dose en centgr.	NOMBRE D'ANIMAUX	
					inject.	morts
GARDÉNAL	9	5	plus de 3 h.	8	1	1
				10	3	1
				12	1	1
				13	1	1
				14	1	1
RUTONAL	30	25	plusieurs heures	35	1	1
PHANODORME ..	4,5	5 à 9	66	4,5	2	1
				8	3	1
				8,5	1	1
				9	2	2
				10	1	1
VÉRONAL	18	10	plus d'1 h.	32	1	0
	20	3		35	1	1
				38	1	1
				40	1	1
DIAL	5	10	6 heures environ	6	2	1
	5	15		9	1	1
				10	3	1
				12	2	2
				13	1	1
IPRAL	7	8	75	14	1	1
SONÉRYL	3,5	10	70	8	2	1
	3,5	10	74	9	1	1
				10	1	1
AMYTAL	3	2	58	4	3	1
				4,5	1	1
				5	3	1
				5,5	2	1
				6	4	3
				6,5	1	1
				7	3	3
NEMBUTAL	1,5	2	52	3,5	2	1
				3,75	1	1
	1,75	1	67	4	4	3
				4,5	1	1
DIÉTHYL-ETHYL ETHYL BARBITU- RIQUE	2	1/2	65	4	3	0
				4,5	1	1
	1,75	1	62	5	1	1

peut être prise comme base de classification. C'est avec elle que nous classerons les produits barbituriques dans le tableau 12. Dans ce même tableau, on trouvera la dose habituellement toxique de chacun de ces produits. Le rapport de la dose mortelle à la dose-standard, c'est-à-dire $\frac{T}{A} = \frac{\text{Toxicité}}{\text{Activité}}$, nous donnera les éléments d'une autre classification possible.

TABLEAU 12.

NOMS DES PRODUITS	Dose-standard en cg. par kg.	Dose habituel- lement mortelle en cg. par kg.	Rapport $\frac{T}{A}$
NEMBUTAL	1,75	4	$\frac{4}{1,75} = 2,28$
ÉTHOBUTYL ÉTHYL- BARBITURIQUE	2	4,5	$\frac{4,5}{2} = 2,25$
AMYTAL	3	6,5	$\frac{6,5}{3} = 2,16$
SONÉRYL	3,5	9	$\frac{9}{3,5} = 2,57$
PHANODORME	4,5	9	$\frac{9}{4,5} = 2$
DIAL	5	12	$\frac{12}{5} = 2,4$
IPRAL	7	14	$\frac{14}{7} = 2$
GARDÉNAL	8	12	$\frac{12}{8} = 1,5$
VÉRONAL	18	35	$\frac{35}{18} = 1,94$
RUTONAL	30	35	$\frac{35}{30} = 1,16$

Que pouvons-nous déduire des résultats consignés dans les tableaux 11 et 12 ?

Examen du tableau 11.

L'examen du tableau 11 nous montre d'abord que trois produits au moins s'écartent sensiblement des règles fixées, ce sont : le Gardénal, le Dial, le Rutonal.

Pour le Gardénal comme pour le Dial, si le début d'action de la dose minima standard rentre dans la règle que nous avons établie, il n'en est pas ainsi pour la durée de l'action qui dépasse considérablement les 60 à 70 minutes que nous nous sommes fixées comme limite.

Pour le Rutonal, la dose mortelle est atteinte en même temps que la dose-standard.

Ainsi, lorsqu'il conviendra de choisir parmi les produits étudiés, ceux qui peuvent convenir dans l'étude expérimentale de la narcose par l'éther ou le chloroforme, précédée d'un narcotique barbiturique, le *Gardénal*, le *Dial* et le *Rutonal* se trouveront éliminés.

Le tableau 11 nous permet encore d'observer des faits intéressants. Ces derniers autorisent à une autre classification des composés barbituriques étudiés, classification qui se baserait, dans les conditions expérimentales que nous avons définies, sur la vitesse de diffusion du produit injecté, cette vitesse est elle-même fonction de la plus ou moins grande affinité du composé chimique pour le point d'élection du système nerveux central où se trouvent localisés les centres des réflexes d'attitude.

Dans ces conditions, sur un même plan, pourraient être rangés : L'Amytal, le Nembutal et l'acide éthobutyl-éthylbarbiturique. Pour ces trois dérivés, la dose-standard détermine en 2 minutes la chute du lapin en attitude C.. Il faut aussi constater que ces corps, rapidement fixés, sont également rapidement éliminés, en particulier le Nembutal et l'acide éthobutyl-éthylbarbiturique. Que l'on se rapporte, pour vérifier cette conclusion, aux protocoles concernant ces deux corps. L'Amytal se rapproche également beaucoup du Nembutal et de l'acide éthobutyl-éthyl-barbiturique quant à la vitesse de son élimination, mais les résultats sont assez inconstants, c'est pourquoi nous le classerons à part des deux corps précités.

A côté donc de ces trois produits, rapidement fixés et rapidement éliminés, se classent, dans une autre série : le Sonéryl, l'Ipral, le Phanodorme, dont la fixation est plus lente et dont la durée est également moins brève que celle des corps de la série précédente. Il y a, dans ces observations, des caractéristiques d'action dont on peut se servir, dans certains cas, pour choisir un composé de préférence à l'autre.

Examen du tableau 12.

Avec le tableau 12, nous pouvons classer les dix composés étudiés en nous fixant sur le rapport $\frac{T}{A}$, lequel représente en quelque sorte la marge de sécurité dont on dispose dans l'emploi de chaque produit.

Dans les conditions de nos expériences, les composés étudiés se rangent ainsi, par ordre décroissant :

A. — Sonéryl, Dial, Nembutal, acide éthobutyl-éthyl-barbiturique.

Amytal, Phanodorme, Ipral, Véronal.

B. — Gardénal, Rutonal.

Nous faisons remarquer que normalement le Gardénal et le Rutonal dont les propriétés physiologiques et thérapeutiques s'écartent nettement de celles des dérivés à deux radicaux alcoyles, doivent être placés à part.

§ 3 — COMPARAISON DE LA TOXICITÉ ET DE L'ACTIVITÉ DES DÉRIVÉS BARBITURIQUES ÉTUDIÉS PAR LE CALCUL DES UNITÉS TOXIQUES ET DES UNITÉS NARCOTIQUES RAPPORTÉES A UN ÉTALON DONNÉ.

(Technique de L. Launoy)

Les résultats résumés dans les tableaux 11 et 12, et particulièrement dans ce dernier, valent évidemment pour chaque composé pris en particulier. A la rigueur, en se bornant seulement à une appréciation relative, les chiffres que nous avons publiés permettent une certaine comparaison des différents produits entre eux et même, ainsi que nous l'avons fait, leur classement par ordre d'activité et de toxicité croissante ou décroissante. Toutefois, nous avons déjà fait remarquer que le classement ainsi opéré n'était pas absolument exact. C'est qu'en effet, il nous paraît impossible qu'il ne soit pas fait état du poids moléculaire des composés étudiés, dans l'établissement d'une classification que nous nous efforçons de rendre rigoureuse.

Donc, pour que soient tout à fait comparables entre eux les résultats donnés pour chacun des corps, nous les rapporterons à des volumes identiques de solutions équimoléculaires. Ce sera là un premier point ; il nous permettra de savoir combien *d'unités toxiques* d'une part et d'autre part combien *d'unités narcotiques* (dose C., dose-standard, dose liminaire de narcose barbiturique) sont contenues dans le volume choisi des solutions équimoléculaires.

Le choix du volume des solutions équimoléculaires à comparer sera fait arbitrairement.

Nous avons pris comme point de comparaison, le volume d'une solution moléculaire normale renfermant un gramme de Véronal. Ce volume est égal à 5 cc. 43.

Nous rappelons que les poids moléculaires des substances étudiées sont les suivants : Véronal, 184 ; Sonéryl, 212 ; Amytal, 226 ; Dial, 208 ; Phanodorme, 236 ; Gardénal, 232 ; Rutonal, 226 ; Ipral, 198 ; acide éthobutyl-éthylbarbiturique, 240 ; Nembutal (acide méthobutyl-éthylbarbiturique), 226.

Nombre d'unités toxiques-lapin.

Dans ces conditions, le nombre *d'unités toxiques*, calculé en divisant la quantité de chaque composé contenu dans 5 cc. 43 de solution moléculaire normale, par la dose toxique, pour un kilog de lapin sera :

Sonéryl	$\frac{0,212 \times 5,43}{0,09} =$	12,79
Amytal	$\frac{0,226 \times 5,43}{0,065} =$	18,88
Nembutal	$\frac{0,226 \times 5,43}{0,04} =$	30,6
A. Ethobutyl-éthyl- barbiturique	$\frac{0,240 \times 5,43}{0,045} =$	28,96
Dial	$\frac{0,208 \times 5,43}{0,12} =$	9,41
Phanodorme	$\frac{0,236 \times 5,43}{0,09} =$	14,23
Ipral	$\frac{0,198 \times 5,43}{0,14} =$	7,67
Rutonal	$\frac{0,226 \times 5,43}{0,35} =$	3,50
Gardénal	$\frac{0,232 \times 5,43}{0,12} =$	10,49
Véronal	$\frac{0,184 \times 5,43}{0,35} =$	2,85

Si nous rapprochons les résultats ci-dessus de ceux signalés dans le tableau 12, nous obtenons les deux classifications suivantes :

TABLEAU 13

Classification par ordre de toxicité décroissante sans faire état du poids moléculaire.	Classification par ordre de toxicité décroissante, en faisant état du poids moléculaire.
Nembutal	Nembutal
Ethobutyl-éthylbarbiturique	Acide éthobutyl-éthylbarbitur.
Amytal	Amytal
Sonéryl	Phanodorme
Phanodorme	Sonéryl
Dial	Gardénal
Ipral	Dial
Gardénal	Ipral
Rutonal-Véronal	Rutonal
	Véronal

L'examen de ce tableau montre l'importance du dégagement de la toxicité, en tenant compte du poids moléculaire. C'est la partie droite du tableau 13 que nous considérons comme la seule réellement susceptible de classer les produits selon les résultats expérimentaux.

Nombre d'unités narcotiques-lapin.

Sous ce terme nous désignons, comme nous l'avons indiqué plusieurs fois déjà, la dose-standard C., ou *dose liminaire de narcose barbiturique*.

Un raisonnement analogue à celui que nous avons fait pour justifier notre méthode de détermination des *unités toxiques-lapin*, et un calcul semblable permettent d'établir le nombre des unités narcotiques lapin pour chacun des barbituriques étudiés.

Le diviseur est ici représenté par la dose narcotique standard C.

TABLEAU 14

Sonéryl	$\frac{0,212 \times 5,43}{0,035} = 32,8$
Amytal	$\frac{0,226 \times 5,43}{0,03} = 40,9$
Nembutal	$\frac{0,226 \times 5,43}{0,0175} = 70,1$
Ac. Ethobutyl-éthylbarbi- turique	$\frac{0,240 \times 5,43}{0,02} = 65,1$
Dial	$\frac{0,208 \times 5,43}{0,05} = 22,58$
Phanodorme	$\frac{0,236 \times 5,43}{0,045} = 28,4$
Ipral	$\frac{0,198 \times 5,43}{0,07} = 15,35$
Rutonal	$\frac{0,226 \times 5,43}{0,30} = 4$
Gardénal	$\frac{0,232 \times 5,43}{0,08} = 15,74$
Véronal	$\frac{0,184 \times 5,43}{0,18} = 5,55$

Si nous comparons les résultats de ce tableau à ceux du tableau 12, nous voyons que le classement des différents produits, par ordre de richesse en unités narcotiques est identique dans les deux cas. Toutefois, nous faisons remarquer combien la qualification d'un produit, par le nombre de ses unités narcotiques est autrement suggestive que la simple désignation de la dose-standard pour un même produit.

CHAPITRE VI.

ACTION DES BARBITURIQUES SUR LA RÉFLECTIVITÉ BULBO-MÉDULLAIRE

LECTURE DES TABLEAUX RELATIFS A L'EXAMEN DES RÉFLEXES CHEZ LES ANIMAUX BARBITURISÉS

SONÉRYL

Avec la dose-standard : 0,035 o/oo, les réflexes cornéen, anal, du conduit auditif externe, la sensibilité des orteils, sont diminués ou ralentis tardivement ; il faut noter de l'exagération des réflexes rotuliens.

Cette dose donc, ainsi que le prouve la lecture des protocoles expérimentaux précédents, n'est pas une dose d'anesthésie. Pour observer l'anesthésie de la cornée par exemple, il faut atteindre la dose de 0 g. 06. Dans un cas sur deux, avec cette dose de 0 g. 06, nous avons également noté la disparition du réflexe du conduit auditif externe. L'anesthésie cornéenne est elle-même irrégulière.

AMYTAL

La dose-standard, 0 g. 03, affaiblit ou retarde les réflexes cornéens, rotuliens, anal. C'est avec la dose de 0 g. 05 seulement que nous avons observé la négativité du réflexe cornéen ainsi que celle du conduit auditif externe. Nous verrons que la dose de 0 g. 05 est celle que nous considérons comme donnant la possibilité du décubitus dorsal.

De même que pour le Sonéryl d'ailleurs, ces anesthésies ne sont pas constantes. Obtenues dans l'expérience du 30 novembre 1931, nous ne les retrouvons pas dans l'expérience du 14 décembre 1931, mais nous notons à nouveau l'anesthésie cornéenne dans l'expérience du 14 décembre 1931, avec la dose de 0,055.

NEMBUTAL

La dose de 0 g. 015 détermine l'affaiblissement des réflexes cornéens, du réflexe du conduit auditif externe, de la sensibilité des orteils. Ces réactions sont relativement tardives et peu importantes. Avec la dose de 0 g. 02, les résultats sont dans le même sens, mais s'accroissent. Rappelons que dans notre expérience du 2 février 1932, il a été noté de l'augmentation des réflexes rotuliens avec la dose de 0,0175. Avec la dose de 0 g. 025, le réflexe cornéen tend à la disparition ; celle-ci n'est obtenue que pendant un temps relativement court et avec la dose de 0 g. 03. Par ailleurs, la sensibilité du conduit auditif externe, celle des orteils, et même le réflexe nasal, sont très diminués, cette paranesthésie dure longtemps : 20 à 40 minutes.

ACIDE ÉTHO-2-BUTYL-ÉTHYLBARBITURIQUE

Les réflexes cornéens, rotuliens, etc.. ne disparaissent pas avec la dose de 0 gr. 02 par kg. qui est la dose-standard. Toutefois, cette même dose diminue très nettement les réflexes cornéens et anal, ralentit ou diminue les réflexes rotuliens, nasal, conduit auditif externe, ainsi que la sensibilité des orteils. Avec la dose de 0 g. 03, on négative parfois pendant au moins 25 minutes les réflexes cornéens et le réflexe du conduit auditif externe. Avec cette dose on observe le plus souvent de l'exagération des réflexes rotuliens, au moins dans les premières minutes qui suivent l'injection.

PHANODORME

La dose-standard détermine la diminution des réflexes cornéen et rotulien. Avec la dose de 0 g. 06, ces phénomènes s'accroissent légèrement ; la sensibilité des orteils diminue également et nous observons par contre, avec les doses 0,045 et 0,06, de l'hyperexcitabilité du conduit du pavillon de l'oreille. Celle-ci ne s'est pas présentée avec la dose de 0 g. 07. Avec la dose de 0 g. 07, nous avons observé une diminution du réflexe cornéen, mais sans négativité absolue de celui-ci. Par contre, les réflexes rotuliens, avec la dose de 0 g. 07, chez l'animal de l'expérience du 20 décembre 1931, ont été abolis à droite et très diminués à gauche ; la négativité ne s'est pas retrouvée avec la dose de 0 g. 08.

CONCLUSIONS

En nous limitant, dans cette conclusion générale, à l'état du réflexe cornéen, chez les animaux barbiturisés, nous voyons qu'avec le *Sonéryl*, nous avons observé de l'anesthésie de la cornée pour une dose égale à 66 p. 100 de la dose mortelle : $\frac{0,06}{0,09} = 66$.

Avec l'*Amytal*, la négativité du réflexe cornéen est obtenue avec 0 g. 05, c'est-à-dire avec une dose qui est égale à 83 % de la dose mortelle.

Avec le *Nembutal*, l'anesthésie de la cornée est obtenue avec une dose égale à 66 % de la dose mortelle.

Avec l'*acide étho-butyl-éthylbarbiturique*, l'anesthésie cornéenne peut être obtenue avec une dose égale à 66 % de la dose mortelle (0,03), mais mieux avec 0,035 soit 77 % de la dose mortelle.

Enfin, avec le *Phanodorme*, l'anesthésie cornéenne n'a pas été obtenue avec une dose égale à 90 % de la dose mortelle, par contre, l'abolition du réflexe patellaire a été observée avec une dose égale à 77 % de la dose mortelle.

VALEUR DES SIGNES UTILISÉS DANS LES TABLEAUX SUIVANTS

Dans les tableaux suivants, nous avons détaillé les observations relatives à l'intensité des différents réflexes étudiés par nous au cours d'une expérience. Ces expériences ont été faites particulièrement dans le but d'étudier les réflexes. Pour certaines, il est possible que l'on note, dans la durée de l'action proprement narcotique des dérivés étudiés, des différences, légères d'ailleurs, avec celles des expériences précédentes. En effet, dans ces dernières, lorsque l'animal était entré dans une position définitive, tous les soins étaient pris pour que le changement d'attitude soit fait spontanément par l'animal lui-même, sans y être incité par aucune excitation, en dehors des zones d'excitation cutanée qui, en contact avec le sol et sous l'influence de ce contact, reçoivent une irritation directe susceptible, à un certain moment, de déterminer les réflexes de redressement. Dans les expériences actuelles, la prise des réflexes devient elle-même une cause d'excitation générale. Il arrive donc qu'à la suite des manipulations, le réveil de l'animal soit accéléré. Il nous a semblé nécessaire de bien définir le

problème, de façon à ce que dans les tableaux expérimentaux qui suivent, on s'attache seulement à nos résultats relatifs à l'étude des réflexes.

Le signe $+$ veut dire réflexe normal.

Le signe $-$ „ réflexe aboli.

Le signe $+ -$ veut dire réflexe légèrement diminué ou ralenti.

Le signe $\underline{+}$ „ réflexe très diminué.

Le signe $- +$ „ réflexe encore perceptible, mais en voie de disparition.

Le signe $++$ „ réflexe exagéré.

Nous ne nous dissimulons pas l'insuffisance de cette notation, elle ne peut évidemment pas souligner toutes les nuances que l'on observe dans les modifications en moins des différents réflexes étudiés, mais il faut reconnaître que ce qu'il importe, c'est de noter la disparition ou la tendance à la disparition, beaucoup plus que la valeur réelle de la sensibilité des zones réflectogènes excitées.

Expériences sur le Sonéryl.

Date Dose ‰ Poids	H.	T°	At.	R. C.	R. R.		R. An	R. C. A. ext.	S. ort.	R. nas	Tonus musc.	Observations
					d.	g.						
EXP. I	14.33	39°5	N	+	+	+	+	+	+	+	+	
1.XII.1931	— 37											
→	— 38		B	+	+	+	+		+	+	±	
0.035 ‰	— 43	38°1	C									
	— 45		C	+—	+	+	+—	+	+	+	±	
	15.03	38°	C	+—	+	+	+—	+—	+—	+	±	L'excitation des orteils (pince- ment) détermi- ne quelques mouvements du corps.
Lap. 2 k 100	15.25											
Solut. 1.5 %	15.32		C → B	+	++	+	+—	+—	+	+	+—	
	— 35		B → A									
EXP. II	14.57	39°2	N	+	+	+	+	+	+	+	+	
1.XII.31 →	— 59	38°4	C	+—	+	+	+—	+—	+	+—	+—	
0.05 ‰	15.08	—	C	+—	+—	+—	±	+	+—	+—	+—	
	— 12	37°9	C									
Lapin 2030	— 37	—	C	+—	+—	+—	+—	±	±	+—	+—	
	— 41	36°8	C									
	16.18	35°7	C	+—	+—	+—	+—	+—	±	+—	+—	
	17.25	34°4	C	±	+	+			+		+—	
EXP. III	15.17	39°5	N	+	+	+	+	+	+	+	+	
1.XII.31	15.20	—	C	+—	+	+	+—					
→	— 24							—	+—	+—	—	
0.06 ‰	— 26		C	+—	±	±	±	—	±	±	—	
	— 30	38°8	C									
Lapin 2200	— 42	38°2	C	—	+—	±	±	— D ± G	±	±	—	
	16.10	37°6	C	+—	±	+—	+—	+—	±	±	—	
	17.18	37°4	C	+—	±	+—	±	— D ± G	+	±	—	
EXP. IV	15.53	39°6	N	+	+	+		++			+	
11.12.31	16.		C	±	+	±		D + — ± G			—	
0.06 →	16.12		C	+—	±	±		± —			—	
	16.30		C	+—	+—			+— +—			—	
	16.46		C	±	+—	±		+— +—			—	
	17.15		C	±	±	±—		± ±			—	

Expériences sur l'Amytal

Date Dose ‰ Poids	H.	T°	At	R.C.	R.-R.		R. an	R. C. A. ext.	S. ort.	R. nas	T musc.	Observations	
					d.	g.							
EXP. I 28.11.31 0.03 →	15.19 15.34 15.36 — 38 — 52	39° 39° 37°9	N G C → B → C	+	+	+	+	+	+	+	+	Pratiquement réveillé, mais ne se déplace pas spontané- ment.	
Lapin 1950	16.17 — 47	37°6 37°4	C B → A	+	+	+	+	+	+	+	+		
Sol. 1.5 % pH : 11.57.	17.13	38°1											
EXP. II 30.11.1931 0.04 →	15.30 — 35 — 43 16.05 16.35 17.05 17.15	39°5 — — 37°4 36°8 35°8	N C C C C C B → C → B	+	+	+	+	+	+	+	+		L'animal se remet sponta- nément en C.
				+	+	+	+	+	+	+	+		
EXP. III 30.11.1931 → 0.05	15.39 15.40 15.46 16.07 16.20 17.15	39°2 37°4	N C C C C C	+	+	+	+	+	+	+	+	Après l'inject. apnée d'1 min. On note cong. vulvaire. La prise du réfl. rotulien déter- mine de la con- traction perma- nente de la jam- be sur la cuisse	
Lapin 2150				+	+	+	+	+	+	+	+		
EXP. IV 14.12.1931 → 0.045	15.14 15.15 — 22 — 28 — 40 16.55 17.10 — 50	39°8 37°3	N C C C C C C C	+	+	+	+	+	+	+	+		
Lapin 2250				+	+	+	+	+	+	+	+		
EXP. V 14.12.1931 → 0.05	15.55 15.56 — 57 — 58 16.08 — 20 — 53 — 58	39°7 37°5	N C C C C C C C	+	+	+	+	+	+	+	+		
Lapin 2180				+	+	+	+	+	+	+	+		
EXP. VI 14.12.1931 → 0.055	16.44 — 45 — 50 17. 17.22 — 35	39°9 38°3	N C C C C C	+	+	+	+	+	+	+			
				+	+	+	+	+	+	+	+		

Expériences sur le Nembutal

Date Dose ‰ Poids	H.	T°	At	R.C.	R.-R.		R. an	R. C. A. ext.	S. ort.	R. nas	T musc.	Observations
					d	g						
EXP. I 4.12.1931 → 0.015 ‰	14.55 — 56 — 59 15 — — 3	39°4 39°2	N B B→C 3/4 C	+	+	+	+	+	+	+	+	
Lapin 1900	— 15 — 35		C C→B	+-	+	+	+-	+-	+-	+	+-	
Solut. 1 %	— 55	39°	B→A	+-	+	+	+	+-	+	+	+-	
EXP. II 4.12.1931 → 0.02	15.25 — 28 — 31 — 40 — 58	39°6 N 38°9 38°5	N C C C	+	+	+	+	+	+	+	+	A la prise du réfl. anal, mou- vement de dé- fense.
Lapin 2000	16.25 — 30	38°	B→C B	+-	+-	+-	+	+-	+-	+	+-	
Solut. 1 %	— 43 17.05		A N								+	
EXP. III 4.12.1931 0.025 →	15.50 15.51 — 58 16.05 16.30 — 45	39°8 39°5 38°3 38°5 38°	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Nystagmus vertical
Lapin 1950	17.30	37°7	C→B	+-	+	+	+-	+-	+	+-	+-	
Solut. 1 %	17.32 17.54		B A									
EXP. IV 4.12.1931 → 0.03	16.35 16.40 16.49 — 59 17.23	39°4 38°3 37°5	N C C C C	+	+	+	+	+	+	+	+	Phénomènes d'érection.
Lapin 1800	17.52	37°	B→A	+	+	+-		+	+	+	+-	
Sol. 1 %												
EXP. V 15.12.1931 → 0.025	16.38 16.40 16.42 16.50 — 55 17.20 17.55 17.45	39°7 38°6	N C C C C C B A	+	+	+		+			+	On a noté des phénomènes d'érection.
Lapin 2120				+-	+	+-		D + + + G			—	
				+-	+	+-		— + + +			—	
EXP. VI 0.03 → à droite à gauche	15.45 15.52 15.58 16.04 16.35 17.10 17.18	39°8 38°1	N C C C C C→B A	+	+	+		+			+	On note lar- moissements Nystag. vert. Contraction des muscles du museau. Quelques mouvements de la tête.
				+	+	+		+-			—	
				+	+	+		+-			—	

Expériences sur l'Acide étho-butyl-éthyl-barbiturique

Date Dose ‰ Poids	H.	T°	At	R. C.	R.-R.		R. an.	R. C. A. ext.	S. ort.	Rnas.	T. musc.	Observations
					d.	g.						
EXP. I 7.12.1931 → 0.02	15.20 — 26 — 27 — 32 — 47	39°5 39°3 38°9	N A C C C	+	+	+	+	+	+	+	+	Mouvements de la tête.
Lapin 2000 Sol. 1 %	16.15 16.20 — 30	38° 37°5	B B									
EXP. II 8.12.1931 → 0.03	14.50 15 15.03 15.12 15.31 16.25 17 h. 17.12 17.15	39°5 38° 37°4	N C C C C C B→C B→C C	+	+	+	+	+	+	+	+	Erection. Trismus. Une excitation provoque l'attitude B, puis A.
Lapin 2100												
EXP. III 8.12.1931 → 0.035	25.47 — 48 — 50 — 55 16.12 16.48 16.55	39°8	N C C C C C→B B	+	+	+	+	+	+	+	+	Myosis. La prise des réfl. cornéens détermine un violent mouv. de la tête
EXP. IV 17.12.1931 → 0.04 ‰	16.23 — 24 — 25 — 30 — 40 17.10	39°6 37°3	N C C C C C C	+	+	+	+	+	+	+	+	

Expériences sur le Phanodorme

Date Dose ‰ Poids	H.	T°	At	R.C.	R.-R.		R. an	R. C. A. ext.	S. ort.	Rnas.	T. musc.	Observations
					d	g						
EXP. I 10.12.1931 → 0.045	14.30 " 14.31 — 38 — 41	39°6	N N B	+	+	+	+	+	+	+	+	A 14 h. 38, l'a- nimal conserve quelque réfl. de redressement de la tête.
Lapin 2000	— 45	38°4	3/4 C C C C	+— + + +	+— + + +	+— + + +	+	+	+	+— +		
	— 50							++	+	+	+	
	15.03	B						++				
	15.06	37°8										
EXP. II 10.12.1931 → 0.06	14.58 15.05 15.06 — 15	39°3	N B C C	+	+	+	+	+	+	+	+	Grande dilata- tion pupillaire
Lapin 2150	— 45	38°8	C C C	+ + +	+ + +	+ + +	+	++ +	+ +—	+	— —	
EXP. III 10.12.31 → 0.07	15.25 — 27 — 33 — 37 — 45 — 55 16.27	39°4 38°9 38°1	N C C C C C C	+ —+ —+ —+ —+ + +	+ + — — — — —	+ + —+ —+ —+ + +	+— + + + + + +	++ + + + + + +	++ + + + + + +	++ + + + + + +	++ + + + + + +	
EXP. IV 10.12.31 → 0.08	16.08 — 09 — 18 — 45 — 55	39°4 38°	N C C C C	+	+	+	+	+	+	+	+	
Lapin 2200												

CHAPITRE VII.

EXPÉRIENCES CONCERNANT LA RECHERCHE DE LA DOSE DE POSITION D. ET DE LA DOSE DE RÉFLECTIVITÉ MINIMES (NARCOSE CHI- RURGICALE) POUR QUELQUES BARBITU- RIQUES QUI PARAISSENT SPÉCIALEMENT CONVENIR A LA NARCOSE DE BASE.

§ 1. — PROTOCOLES DES EXPÉRIENCES CONCERNANT L'ACIDE ÉTHYL-TÉTRA-HYDRO-PHÉNYL BARBITURIQUE. (Phanodorme).

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Termi- naison
E. I 0,06	2030	<i>15 Février 1932</i> Injection à 15 h. 9. Aussitôt position A. 1' Position B. 3' Position C. 5' L'animal placé en décubitus dorsal, y reste, le réflexe cor- néen est positif, les rotuliens sont très diminués. 7' La résolution musculaire est très accentuée. Les pattes postérieures sont nettement en position obstétricale. 11' Une section cutanée de 10 cm. détermine une légère réac- tion des pattes antérieures. 12' Ablation de la rate. Fermeture de la paroi abdominale, au- cune réaction à la suture des plans musculaire et cutané. L'opération a duré 5 minutes. 25' Animal toujours très calme. 2 h. 30 Animal en position B.	Survie
E. II 0,06	2050	<i>28 Février 1932</i> Injection à 17 h. 09. Aussitôt position A.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
		3' Position C.	
		4' Réflexes cornéens, très diminués. Réflexes rotuliens, très diminués. Réflexe du conduit auditif externe, presque nul. Placé sur le dos, il y reste, mais remue les pattes et la tête.	
		40' Section cutanée, réaction des pattes. Section musculaire, réaction des pattes. Extirpation de la rate. Suture. L'animal a présenté des réactions motrices, mais l'extirpation de la rate a néanmoins pu être effectuée sans grande difficulté. <i>Dose limite.</i>	

Conclusions :

Dose D = 0.05 — 0.055 (expériences non détaillées).

Dose de narcose chirurgicale = 0.06, soit 66 % de la dose mortelle.

§ 2. — PROTOCOLES DES EXPÉRIENCES CONCERNANT L'ACIDE
BUTYL-ÉTHYL-BARBITURIQUE
(Sonéryl)

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. III 0,035	2020	9 Février 1932 Injection à 15 h. L'animal est immédiatement en B. 15 h. 1 Réflexe du conduit auditif et du réflexe cornéen. 15 h. 3 Placé en décubitus dorsal, l'animal n'y reste pas. 15 h. 6 Replacé en décubitus dorsal, l'animal y reste d'une façon partielle. Le train postérieur se met en position B., le train antérieur restant allongé sur la colonne vertébrale. Dose nettement insuffisante.	
E. IV 0,04 0,045		Deux animaux injectés, l'un avec 0,04°/°° (sol. 2%), l'autre avec 0,045 présentent les réactions suivantes. Avec 0,04°/°°, reste 6 minutes après l'injection en position D., mais la tête est verticale par rapport au sol. Le second avec 0,045, peut être placé en D. après trois minutes. Nous notons avec 0,04°/°°, 11 minutes après l'injection, exagération des réflexes rotuliens. Avec 0,045°/°°, un réflexe du conduit auditif externe ralenti et affaibli, des réflexes rotuliens normaux, des R. cornéens positifs. Quatre minutes après l'injection : tremblement des membres postérieurs qui s'exagèrent quand on percute le tendon rotulien ; cette percussion détermine d'ailleurs un mouvement de re-	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. V 0,05	2000	trait de la cuisse sur le bassin. Ces phénomènes spasmodiques se compliquent de quelques mouvements de course des membres antérieurs. Avec 0,045, la position D. se maintient pendant au moins trente minutes. 9 Février 1932 Injection à 15 h. 18. Immédiatement, position B. Aussitôt après l'injection le réflexe du conduit auditif externe est plutôt exagéré. 1' $\frac{1}{2}$ Animal en C. 2' Placé en décubitus dorsal, l'animal reste dans cette attitude, malgré la tendance des pattes antérieures et de la tête à une inclinaison latérale. A ce moment, les réflexes rotuliens sont légèrement diminués, le réflexe cornéen et le réflexe du conduit auditif externe sont normaux. 8' Animal en décubitus dorsal total. Abdomen légèrement déprimé, résolution musculaire parfaite. 15' Section de 8 cm. de la paroi abdominale. La section cutanée est douloureuse, celle de la paroi le long de la ligne blanche également. Aussitôt les sections finies, les légères réactions motrices s'arrêtent, le silence abdominal est à peu près complet. 20' Conduit auditif externe très diminué, réflexes rotuliens très diminués aussi. Ablation de la rate facile. Pas de réaction motrice à la suture des plans.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. VI 0,05	2000	L'animal est toujours en position obstétricale complète. 48' La tête est inclinée à droite, le décubitus dorsal est encore presque parfait. 1 h. Réflexe du conduit auditif externe nul. Les muscles peaussiers, les muscles du squelette sont toujours en résolution. Aucune suite opératoire.	Survie
		9 Février 1932 Injection à 16 h. 56. Dans ces différentes expériences avec le Sonéryl, la solution employée était à 1,5 %. Aussitôt, position B. 4' Position C. 5' Placé en B., y reste. 10' Réflexe du conduit auditif externe positif, mais il s'épuise si on insiste, les réflexes rotuliens sont légèrement diminués. 20' L'animal présentant quelques symptômes d'agitation, on injecte 1 cc supplémentaire de sonéryl, soit 0 g. 075 par kilo. Immédiatement calme, bonne position dorsale. Intervention. Ablation de la rate en 4 min. On prolonge l'exploration abdominale de façon à provoquer si possible des réactions, aucune réaction. Silence abdominal complet. Aucune réaction aux sutures des plans.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	O B S E R V A T I O N S	Termi- naison
		Quelques minutes après la suture de la peau, on observe une défaillance cardiaque qui est vaincue par quelques mouvements de massage thoracique. L'expérimentation complète est faite par une seule personne, sans aucune difficulté.	

Conclusions :

Dose D = 0.045 — 0.05.

Dose chirurgicale = 0.055—0.06, soit 61 % à 66 % de la dose mortelle. (quelques expériences non détaillées).

§ 3. — PROTOCOLES DES EXPÉRIENCES CONCERNANT
L'ACIDE ÉTHYL-AMYL-BARBITURIQUE
(Amytal)

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. VII 0,025	2150	<i>12 Février 1932</i> Injection à 15 h. 51. 1' Position B. 3' Agitation de l'animal qui reste en B. 10' Placé en C. reste dans cette attitude. Animal très excitable, réflexe du conduit auditif externe exagéré. 25' Placé en décubitus dorsal, y reste quelques minutes, puis fait des efforts : mouvements de nage du train postérieur, retour en C. incomplet. Aucune suite opératoire à cette expérience.	
E. VIII 0,035	2050	<i>18 Février 1932</i> L'injection est faite à 17 h. 8. 10' Intervention après avoir placé l'animal en position D. Réaction motrice (légère) aux sections cutanée et musculaire. Silence abdominal incomplet. Pour atteindre et sortir la rate, on est obligé de maintenir l'animal par les pattes antérieures et postérieures, en raison de ses réactions. Néanmoins, l'opération est conduite à bonne fin.	
E. IX 0,04	2100	<i>18 Février 1932</i> 2' Position C. 10' Sur le dos, n'y reste pas. 15' Réflexe du conduit auditif externe normal. 18' Position D. n'est pas gardée, intervention abandonnée.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. X 0,04	2050	<i>18 Février 1932</i> Injection à 16 h. 13. L'injection un peu rapide détermine une longue période d'apnée. Massage du thorax et traction de la langue. Récupération respiratoire. 10' Réflexe du conduit auditif ext. négatif, cornéen, légèrement ralenti, rotulien exagéré. 12' Ablation de la rate. Pas de réactions à la section cutanée, légère réaction à la section musculaire, légère réaction à chaque point de suture.	Survie
E. XI 0,045	2380	<i>18 Février 1932</i> Injection lente, d'une solution à 1,5 %. Immédiatement, possibilité de mettre l'animal en position D. Etat des réflexes : réflexes cornéens à gauche presque négatifs, à droite diminués. Réfl. du conduit auditif extr. à droite négatif, à gauche très diminué. 18' Ablation de la rate, opération avec un minimum de réaction. Aucune suite opératoire.	Survie
E. XII 0,05	1880	<i>19 Février 1932</i> Injection à 16 h. 20. Position C. immédiate. Exophtalmie, nystagmus, ralentissement du cœur, ralentissement de la respiration. 10' Placé en D, reste facilement dans cette attitude. Tonus musculaire aboli, position obstétricale. Réflexes rotuliens exagérés, réfl. du conduit auditif ext. exagéré, réfl. cornéen positif, mais très ralenti. Pas d'intervention.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. XIII 0,05	2180	50' Tonus musculaire en voie de réapparition. L'animal n'est plus en D., il est tombé en C.	Survie
		19 Février 1932	
		16 h. 30 Injection. Excité après l'injection, tombe néanmoins très rapidement en C.	
		3' Placé en D ; reste dans cette position.	
		7' Réflexe rotulien exagéré, réfl. du conduit auditif externe et cornéen positifs, tonus musculaire non complètement aboli.	
		14' Contraction tonique de l'épaule droite, la position obstétricale n'est pas parfaite. Les pieds restent soulevés au-dessus du sol.	
		17' Section abdominale, de 8 cm. environ, mouvements de défense, sensibilité musculaire, silence abdominal non absolu, poussée intestinale au dehors, néanmoins, on achève l'intervention.	
		28' Suture des plans cutanés et musculaires sans apparence de douleur.	

Conclusion :

Dose D = 0.035 — 0,04 par kilog.

Dose chirurgicale = 0,045 — 0.05, soit 69 à 77 % de la dose mortelle.

§ 4. — **PROTOCOLES DES EXPÉRIENCES CONCERNANT
L'ACIDE MÉTHO-BUTYL-ÉTHYL-BARBITURIQUE,**

(Nembutal)

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. XIV 0,02	1820	<i>22 Février 1932</i> Injection à 17 h. 30. Placé en D, l'animal reste dans cette position. 18' Section de la peau et celle de la paroi, détermine de violentes réactions motrices des pattes. Silence abdominal très imparfait. On opère malgré tout l'ablation de la rate. Aucune suite opératoire.	Survie
E. XV 0,025	2100	<i>19 Février 1932</i> Injection à 15 h. 32. Position C. immédiate. 5' Placé en D., reste dans cette attitude mais conserve les jambes fléchies sur les cuisses, le talon ne repose pas sur le sol. 15' Même état. Réflexe conduit auditif exagéré, réfl. rotulien et cornéen presque négatifs. 30' Réflexe du conduit auditif ext. exagéré, réfl. rotulien et cornéen presque normaux. 45' Même position. 60' Animal toujours en D., mais tonus musculaire de plus en plus important. Pas d'intervention.	Survie

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	O B S E R V A T I O N S	Termi- naison
E. XVI 0,025	2325	22 Février 1932 5 Position D. 15' Section cutanée et musculaire de la paroi abdominale, légère réaction motrice. Ablation de la rate. Pas de réaction à l'ablation de la rate, silence abdominal convenable. 50' Encore en D. 72 respirations par minute. Aucune suite opératoire.	
E. XVII 0,03	2100	22 Février 1932 Injection à 16 h. d'une solution à 1 % à la vitesse de 7 à 8 cm. par minute. Aussitôt, position C. 5' Placé en D. Réflexe cornéen négatif, réfl. du conduit auditif ext., négatif à gauche, reste négatif à droite. Réflexes rotuliens normaux. 30' Incision cutanée abdominale médiane, incision musculaire. Ablation de la rate ; suture. Intervention de 5 minutes sans aucune réaction. 1 h. 15 32 respirations par minute.	Survie

Conclusion :

Dose D = 0,02 — 0.025.

Dose chirurgicale = 0,025 — 0.03, soit 62 % à 75 % de la dose mortelle.

§ 5. — RECHERCHES CONCERNANT LA DETERMINATION DE LA DOSE D. ET DE LA DOSE DE NARCOSE CHIRURGICALE POUR L'ACIDE ÉTHO-2-BUTYL-ÉTHYLBARBITURIQUE.

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	OBSERVATIONS	Terminaison
E. XVIII		18 Mars 1932 Nous constatons tout d'abord, dans plusieurs expériences effectuées dans le but de fixer à nouveau la toxicité de ce produit, que des animaux injectés lentement, d'une solution à 1 % dans l'eau salée, avec des doses de 0,03 par kg. (2 cas), 0,035 (1 cas), 0,04 (1 cas) survivent à l'injection. Deux animaux injectés, l'un avec la dose de 0,045 et l'autre avec la dose de 0,05 meurent tous deux en 25 minutes. Il faut noter que chez ces deux derniers animaux injectés ainsi à la dose mortelle, les réflexes cornéens ont été abolis, mais les réflexes rotuliens sont restés normaux après, d'ailleurs, une période d'exagération dans les premières minutes suivant l'injection. Nous avons également observé, chez l'animal injecté avec 0,045, un myosis très accentué après la mort. Les premiers animaux (doses de 0,04, 0,035, 0,03 par kg) ont confirmé ce que nous savions, à savoir : abolition du réflexe cornéen avec 0,04 après 4 minutes, le réflexe cornéen reste positif chez les autres. La température s'abaisse très peu. La conclusion de ces multiples expériences c'est que la dose toxique pour cette substance est bien égale à 0,045 par kg.	
E. XIX 0,025	1900	18 Mars 1932. Injecté à 17 h. 50. En 1/2 minute, position B. Fréquence respiratoire : 60.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	O B S E R V A T I O N S	Termi- naison
E. XX 0,025	2120	2' Placé en position D. reste dans cette position mais présente de légères contractions de la patte postérieure droite.	
		15' Animal très aplati et calme.	
		23' Fait de gros efforts pour se re- mettre en C.	
		25' Se remet de lui-même en C.	
		18 Mars 1932. Injection à 15 h. 45. Placé en position D., reste dans cette position et présente du tremblement des lèvres, en particulier de la lèvre supérieure. Les pattes postérieures restent fléchies sur le bassin.	
		3' Les pattes postérieures se lais- sent détendre.	
		5' Rotation externe des pattes postérieures (position obsté- tricale).	
		10' La section de la peau provoque une vive agitation, l'animal se remet en C. Impossibilité d'opérer.	
		35' Animal en position B.	
		Une expérience du 25 Février 1932, avec la dose de 0 g. 02 par kg. nous avait montré que l'animal ayant reçu cette dose, peut pendant quelques minutes rester en position D. Nous avons ob- servé d'ailleurs dans cette expérience, une exagération des réflexes rotuliens et la persistance des réflexes cornéens.	
E. XXI 0,03	2000	21 Mars 1932 Injection à 16 h. 5'. Immédiatement po- sition C. Réflexe du conduit auditif externe aboli, réflexe cornéen très di- minué, réflexes rotuliens normaux, résolution musculaire complète. Posi- tion chirurgicale.	

Dose injectée par kg.	Poids du lapin en gram.	O B S E R V A T I O N S	Termi- naison
		8' Fréquence respiratoire : 32. 10' Section cutanée indolore. Section musculaire douloureuse, expulsion d'intestins, la rate n'est pas enlevée. Après ce choc opératoire, la suture des deux plans se fait sans aucune réaction. Une nouvelle expérience, avec la même dose donne des résultats semblables. L'animal prend la position C. Placé en D., il reste dans cette position. Les réflexes rotuliens sont exagérés. A la section cutanée, on observe une légère réaction qui fait abandonner l'expérience.	
E. XXII 0,035	1920	21 Mars 1932 Injection 16 h. 54. Position C. immédiate, puis placé en D. y reste. 10' Section cutanée, sans réaction, section musculaire également. L'animal est toutefois excité et a tendance à revenir à la position C. si on le touche. L'expérience est faite complètement, avec ablation de la rate, mais on est obligé de tenir un peu l'animal.	

Conclusions :

Dose D = 0,025 — 0,03, par kilog.

Dose chirurgicale : = 0,030 — 0,035 soit dans les environs de 70 à 77 ‰ de la dose mortelle.

CHAPITRE VIII.

RÉSUMÉ GÉNÉRAL ET CONCLUSIONS

1° Au cours de nos recherches, nous avons étudié et comparé la toxicité générale et l'activité narcotique, l'action toxique bulbaire, l'action sur la réflectivité bulbo-médullaire de 10 composés barbituriques couramment employés dans la thérapeutique quotidienne. Ce sont : les acides diéthyl, (Véronal), diallyl, (Dial), éthyl-isopropyl, (Ipral), butyl-éthyl, (Sonéryl), éthyl-isoamyl, (Amytal), étho-butyl-éthyl, métho-butyléthyl, (Nembutal), barbituriques. Tous ces composés comportent deux radicaux alcoyles identiques (Véronal, Dial) ou différents (les 5 autres produits désignés ci-dessus), substitués en position 5.

Nos recherches s'étendent également à deux acides aryl-alcoyl-barbituriques : l'acide éthylphénylbarbiturique (Gardénal) et l'acide méthylphénylbarbiturique (Rutonal). Nous avons enfin étudié le Gardénal tétra-hydrogéné (Phanodorme) qui ne peut être placé ni dans l'une ni dans l'autre des divisions précédentes.

Ces deux séries de produits :

α) Ceux qui contiennent deux radicaux alcoyles et

β) Ceux qui contiennent un radical alcoyle et un radical aryle, sont donc nettement distinctes. Du point de vue absolu, les tableaux de nos résultats auraient donc dû être divisés d'après cette notion. Néanmoins, et tout en reconnaissant que l'introduction d'un radical phényle apporte avec elle des actions thérapeutiques tout à fait particulières, comme l'ont montré les recherches de RAFFEGEAU, MAILLARD et son école sur l'activité très spéciale du Gardénal dans le traitement de l'épilepsie, nous avons groupé nos résultats en obéissant, dans cette manière de faire, à un point de vue strictement expérimental.

Ces observations étaient nécessaires pour éviter des conclusions hâtives, d'ordre pratique, qui pouvaient être déduites de l'énoncé strictement objectif de nos résultats.

2° Toutes nos expériences ont été poursuivies sur le lapin non à jeun. On pourrait nous objecter ici que cette méthode peut avoir eu pour résultat d'augmenter, d'une certaine grandeur, quand nous la rapportons au kilog. la toxicité de nos différentes drogues. Nous n'ignorons pas cette objection, nous savons bien qu'un lapin à jeun et un lapin alimenté ne sont pas identiques. Si on admet que les aliments contenus dans le tube digestif d'un lapin de 2 kg. 200 par exemple alimenté, pèsent de 150 à 200 g., les doses déterminées sur ce dernier, rapportées au même lapin à jeun, devraient être diminuées du dixième environ, en ce qui concerne la toxicité et l'activité. De ce point de vue, quand nous disons que la toxicité d'un dérivé barbiturique est égale à 0 g. 10 par kilog. d'un lapin alimenté, ceci correspond à environ 0 g. 11 par kilog. d'un lapin à jeun. Nos résultats donc peuvent être en quelque sorte entachés d'une erreur de 10 % par excès. Dès le début de nos recherches, la question de travailler sur le lapin à jeun ou sur le lapin alimenté normalement, nous a préoccupé. Nous nous sommes décidé pour le lapin alimenté, pour les raisons suivantes :

Nous n'avons pas pu définir pour nous-même ce qui signifiait l'expression : lapin à jeun ? Fallait-il laisser l'animal à jeun pendant 12 heures ou bien pendant 24 heures ? Théoriquement, c'est à cette dernière solution que nous aurions dû recourir. En effet, quand on parle d'animal à jeun, il est habituel que ce soit un animal à jeun de 24 heures. Or, nous avons pensé que de travailler sur des lapins, c'est-à-dire sur des animaux à haute température normale 39°4-39°5, donc à combustion extrêmement rapide et intense, affaiblis par un jeûne de 24 heures, créait, pour l'expérience plus de désordres que d'avantages. Par ailleurs, nous étions dans la nécessité de compter avec le ravitaillement en animaux ; les lapins à Paris ne sont pas des animaux qui sont stockés et la continuité de notre travail se trouvait fortement empêchée du fait de cette mise à jeun qui, au début de nos recherches, nous privait de nos animaux quand nous en avions besoin. Ceci étant dit, il est bien entendu que nos résultats valent pour des animaux alimentés, pris à n'importe quel moment du jour entre 10 heures du matin et 17 heures. Pour l'auteur qui désirerait rapporter nos résultats à des animaux à jeun, nous croyons qu'il suffira d'ajouter aux doses que nous avons données, soit pour la toxicité, soit pour l'activité, le dixième de la valeur de celle-ci, pour que la comparaison entre les deux états, l'état de jeûne et celui de l'alimentation soit valable.

3° La détermination des constantes de toxicité et d'activité à toujours été faite par le moyen d'injections empruntant la voie veineuse. Les solutions de nos produits ont été réalisées extemporanément par addition d'une quantité suffisante de soude. Le pH. de chacune de nos solutions était pris au potentiomètre immédiatement avant l'emploi. Dans ces conditions de dissolution, il faut remarquer que la quantité de soude nécessaire, est toujours en excès sur celle que représente le sel sodique tout constitué; ainsi nous savons que le Sonérylsodé et le Sonéryl acide dissous, par addition d'alcali, et pour des concentrations égales de l'acide barbiturique en question, n'ont pas le même pH, la solution extemporanément établie étant toujours plus alcaline que la solution du sel préparé, puis précipité et conservé à l'état sec*). Dans tous les cas, nous nous sommes servi des composés acides pour que nos résultats puissent être rigoureusement comparables. L'excès d'alcali ne nous a pas paru jouer un rôle excessif susceptible de modifier nos constantes. Nous aurions été beaucoup moins certain de nos résultats par l'emploi des dérivés sodiques du commerce, ces dérivés ne correspondant pas toujours à une teneur précise en base. Lorsque nous avons eu affaire à l'Ipral qu'il ne nous a été possible de nous procurer qu'à l'état de sel de calcium, nous avons précipité l'acide, séché à l'éther jusqu'à poids constant et c'est sur cet acide que nous avons travaillé. Dans tous les cas, les dilutions étaient faites dans l'eau salée à 9,2 ‰.

Nos injections ont été poussées à la vitesse de 6 à 8 centimètres cubes par minute. Pour certains de nos dérivés, la vitesse d'injection n'a pas semblé influencer les résultats; par contre, avec d'autres et tout spécialement avec l'Amytal, la vitesse de l'injection influe grandement; il est donc recommandé, pour ce corps, d'opérer les injections très lentement. La vitesse que nous donnons ci-dessus est un maximum.

4° **Par ordre de toxicité croissante** et quand on considère pour chacun des produits le nombre d'unités toxiques-lapin déterminé comme nous l'avons indiqué, les dérivés barbituriques étudiés se classent de la façon suivante :

A. — Série des acides dialcoyl barbituriques :

Acides diéthyl, éthylisopropyl, diallyl, éthyl-butyl, éthyl-isoamyl, étho-2-butyléthyl, métho-1-butyléthyl barbituriques.

*) Le pH de différentes solutions de Sonéryl sodé préparé par le commerce était de :

1% = pH = 9.06; 2% = pH = 9.37; 3% = pH = 9.47.

B. — Série des acides aryl-alcoyl barbituriques :

Acides méthylphényl, éthylphényl barbituriques.

C. — Phanodorme :

5° **Par ordre d'activité croissante**, et prenant comme base de cette dernière le nombre d'unités narcotiques-lapin, contenues dans un même volume (5 cc. 43) de solution équimoléculaire, les acides étudiés se classent de la façon suivante :

a) Série des acides dialcoyl barbituriques :

Acides diéthyl (véronal), éthylisopropyl (ipral), diallyl (dial), butyl-éthyl (sonéryl), éthyl-iso-amyl (amytal), étho-2-butyl-éthyl, métho-1-butyl-éthyl (nembutal), barbituriques.

b) Acides aryl-alcoyl barbituriques :

Acides méthyl-phényl (rutonal), éthyl-phényl (gardénal).

c) Acide éthyl-tétrahydro-phényl barbiturique (phanodorme) :

L'activité de ce dernier se rapproche de celle des dérivés du groupe *b*).

Il nous a semblé opportun de rappeler ici la définition de notre *dose standard* qui a servi à déterminer le nombre d'unités narcotiques-lapin.

Définition de la dose standard.

Nous dirons que la dose déterminant l'attitude C. (dose standard) est caractérisée par les propriétés suivantes :

a) Elle détermine le décubitus latéral complet de l'animal injecté.

b) Elle réduit considérablement tous les réflexes de position.

c) Elle affaiblit mais n'abolit aucun réflexe bulbo-médullaire, et peut augmenter les réflexes rotuliens.

d) Son action est habituellement établie en 10-15 minutes après l'injection, elle se poursuit pendant l'heure suivant celle-ci.

e) Elle influence par ailleurs nettement la température générale du corps qu'elle peut abaisser de 1 et même plusieurs degrés.

f) Elle diminue la fréquence respiratoire, elle contracte le volume-minute de l'air expiré, jusqu'à 50 et 60 % de sa valeur primitive.

6° Quand on établit le rapport de la dose toxique à la dose active $\frac{T}{A}$, on obtient ce que, avec M. LAUNOY, nous avons appelé *l'étendue narcotique*.

Par ordre d'**étendue narcotique croissante**, les produits, étudiés se classent de la façon suivante :

a) *Série des acides dialcoyl-barbituriques :*

Acides diéthyl (1,94), éthyl-isopropyl (2), éthyl-isoamyl (2,16), étho-2-butyléthyl (2,25), métho-1-butyléthyl (2,28), diallyl (2,4), éthylbutyl (2,57), barbituriques.

b) *Série des acides aryl-alcoyl barbituriques :*

Acides méthyl-phényl (1,16), éthyl-phényl (1,5) barbituriques.

c) *Phanodorme (2). (Voir le tableau 12).*

7° En appliquant à la comparaison des produits barbituriques étudiés, la méthode déjà employée par M. LAUNOY pour la comparaison des produits arsenicaux pentavalents à propriété trypanocide, nous avons déterminé pour un volume égal des solutions moléculaires des corps étudiés, le nombre des *unités toxiques* et celui des *unités narcotiques* contenues dans 5 cc. 43 de ces solutions. Le choix de 5 cc. 43 a été fait parce qu'il représente, pour la solution normale de véronal, 1 gr. de ce produit (voir tableaux 12 et 14 et conclusions 5° et 6°).

8° Nous avons recherché quelle était l'action particulière exercée sur la respiration (action toxi-bulbaire) par la dose narcotique standard (dose C.) de quelques produits qui, d'après leurs constantes d'activité de toxicité et d'étendue narcotique nous paraissaient plus spécialement propres à être étudiés, du point de vue chirurgical, *comme narcotiques de base ou comme narcotiques préparatoires à l'action de l'anesthésie générale par l'éther ou le chloroforme*. Pour cela, nous avons déterminé le volume-minute de l'air expiré par kilog. par un

lapin injecté des doses standards. Cette étude a été faite sur le sonéryl, l'amytal, la phanodorme, le nembutal et l'acide éthobutyléthylbarbiturique. Par ordre d'action croissante sur la raréfaction respiratoire, les composés étudiés se classent de la façon suivante :

A. Butyléthyl (sonéryl), diminution de	42 %
A. Ethylisoamyl (amytal) —	47 %
A. Metho-1-butyléthyl —	45,5 %
A. Etho-2-butyléthyl —	51 %
A. Ethyltétrahydrophényl (phanodorme)	60 %

Ces expériences constituent d'ailleurs, nous devons le préciser, une introduction à l'étude de l'action des barbituriques sur la respiration.

Il y a lieu de reconnaître (voir les tableaux qui concernent ces expériences) que pour le Nembutal et l'acide éthobutyléthylbarbiturique, l'action frénatrice respiratoire, si elle est aussi rapide et intense que celle du sonéryl et de l'amytal, est par contre, *moins prolongée* que celle de ces deux derniers corps et, à fortiori, que celle du phanodorme.

9° Du point de vue de l'action sur la température, si l'on veut consulter spécialement à ce sujet nos expériences relatives à la réflectivité (chapitre VI), on verra qu'en une demi-heure la dose-standard, pour chacun de ces produits, détermine une chute de température d'environ 1°5 pour : le Sonéryl et l'Amytal. La chute de température pour le Nembutal et l'acide éthobutyléthylbarbiturique, après la dose-standard, dans le même laps de temps, est plus faible et cela même pour une dose légèrement supérieure à la dose-standard, elle varie entre 1°1 et 1°. Par contre, pour le phanodorme, dont l'action sur la réflectivité médullaire est particulièrement marquée, elle est de 1°8. De ce point de vue, on peut classer ces produits de la façon suivante, par ordre **d'activité décroissante** sur la température :

a) Produits à deux radicaux alcoyles :

Sonéryl, Amytal, Nembutal, acide éthobutyléthylbarbiturique.

Le *phanodorme* que nous avons également étudié de ce point de vue, se sépare nettement des produits de la première série, ainsi que nous l'avons déjà dit.

10° Dans le même esprit que ci-dessus, c'est-à-dire dans le but de distinguer parmi certains composés choisis, les plus propres à servir à la narcose chirurgicale, nous avons déterminé leur action sur la réflectivité. Nous ne pouvons ici que renvoyer au chapitre concernant ces recherches (5^e chapitre), car il nous faudrait répéter les conclusions rédigées par nous, pour chaque corps.

11° Toujours dans le but de choisir le produit le plus adéquat à la narcose chirurgicale, nous avons déterminé pour :

Le *phanodorme*, le *sonéryl*, l'*amytal*, le *nembutal* et l'acide éthobutyléthylbarbiturique, les doses susceptibles de permettre, chez l'animal injecté :

a) Le maintien du décubitus dorsal (Dose D), pendant 30 à 60 minutes.

b) Une opération abdominale, telle que l'ablation de la rate, sans que l'animal soit maintenu par un aide ou par des liens. (Dose de narcose chirurgicale expérimentale).

Vu, bon à imprimer :

Le Président de la Thèse,

Paul GUÉRIN

Vu :

Le Doyen de la Faculté,

Paul GUÉRIN

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY

ERRATA

Page 11. — 4^m^e ligne. *Lire* : Diéthylbarbiturique au lieu de :
diéthylbarbiturique.

Page 44. — 17^m^e ligne. Au lieu de : nous voyons que l'injection de la dose standard a déterminé une légère diminution de la fréquence, en même temps que l'amplitude était également augmentée....

Lire : nous voyons que l'injection de la dose standard a déterminé une légère diminution de la fréquence. Nous voyons en même temps que l'amplitude était également diminuée, puis augmentée.....

Page 118. — 3^m^e ligne. *Lire* : Dose de réflectivité *minima*, au lieu de :
Dose de réflectivité minimales.....
